

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc.  
Chỉ dùng thuốc này theo sự kê đơn của thầy thuốc.*

## KHOUMA

(Viên nén Nebivolol 5 mg)

### THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén chứa:

Nebivolol (dưới dạng Nebivolol HCl) ..... 5 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, tinh bột ngô, povidon, croscarmellose natri, cellulose vi tinh thể, silicon dioxyd, magnesi stearat.*

### Đặc tính dược lực học:

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:

- Nó 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).
- Nó có đặc tính gây giãn mạch nhẹ do tương tác với con đường L-arginin/nitric oxyd 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.

Trong quá trình điều trị ngắn và điều trị dài ngày với nebivolol cho bệnh nhân tăng huyết áp, kháng lực mạch 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. 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. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, nebivolol không có ảnh hưởng đáng kể đến khả năng gắng sức tối đa hoặc tính bền bỉ.

### 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 dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

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 enzym 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 KHOUMA 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 hủy thải trừ của các đồng phân nebivolol trung bình là 10h. 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 hủy thải trừ

của các chất chuyển hóa hydroxyl của 2 dạng đồng phân trung bình là 24h, 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 24h 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. Dược động học của nebivolol không bị ảnh hưởng bởi độ tuổi.

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.

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.

### **CHỈ ĐỊNH:**

- Tăng huyết áp:

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.

- Suy tim mạn tính (CHF):

Điều trị suy tim mạn tính nhẹ và vừa có triệu chứng đã ổn định bổ sung cho các liệu pháp điều trị suy tim cơ bản ở những bệnh nhân trên 70 tuổi.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

- Bệnh nhân mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Thiếu hụt chức năng gan hoặc suy giảm chức năng gan.
- Suy tim cấp tính, sốc tim hoặc đợt suy tim mất bù đang được tiêm tĩnh mạch thuốc có ảnh hưởng đến sự co thắt của tim.
- Hội chứng suy nút xoang bao gồm block xoang - nhĩ.
- Block tim độ hai hoặc độ ba (không được đặt máy điều hòa nhịp).
- Tiền sử co thắt phế quản hoặc hen phế quản.
- U tủy thượng thận không được điều trị.
- Nhiễm acid chuyển hóa.
- Nhịp tim chậm (nhịp tim < 60 nhịp/ phút trước khi bắt đầu điều trị).
- Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90 mm Hg).
- Rối loạn tuần hoàn ngoại vi nặng.

### **LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:**

*Thuốc gây mê:*

Duy trì việc điều trị bằng thuốc chẹn beta làm giảm nguy cơ bị loạn nhịp trong quá trình gây mê chuẩn bị cho gây mê và nội soi. Nếu phải ngưng thuốc chẹn beta để chuẩn bị phẫu thuật, thuốc đối kháng beta-adrenergic phải được ngưng sử dụng ít nhất trước 24 giờ. Cần theo dõi thận trọng đối với một vài thuốc gây mê có thể gây suy cơ tim. Bệnh nhân được bảo vệ chống lại phản ứng thần kinh phó giao cảm bằng cách tiêm tĩnh mạch atropin.

*Tim mạch:*

- Thông thường, thuốc chẹn beta-adrenergic không nên sử dụng cho bệnh nhân suy tim sung huyết chưa được điều trị (CHF), trừ khi tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.
- Ở những bệnh nhân thiếu máu tim cục bộ, điều trị với thuốc chẹn beta nên ngưng thuốc từ từ (1 - 2 tuần). Nếu cần, điều trị thay thế nên bắt đầu cùng thời điểm để ngăn ngừa tăng đau thắt ngực.
- Thuốc chẹn beta-adrenergic có thể gây nhịp tim chậm: Nếu tốc độ mạch giảm dưới 50 - 55 nhịp/ phút lúc nghỉ ngơi và/ hoặc bệnh nhân có những dấu hiệu liên quan đến bệnh nhịp tim chậm, cần phải giảm liều.

*Nên dùng thuốc chẹn beta-adrenergic thận trọng:*

- Ở những bệnh nhân có những rối loạn tuần hoàn ngoại biên (bệnh hoặc hội chứng Raynaud, chứng khớp khiêng cách hời) vì có thể làm nặng thêm các rối loạn này.

- Ở những bệnh nhân block tim độ 1, do tác động âm tính của thuốc chẹn beta trong lúc dẫn truyền.
- Ở những bệnh nhân bị chứng đau thắt ngực Prinzmetal do không đối kháng thụ thể alpha gián tiếp gây co động mạch vành, thuốc kháng beta-adrenergic có thể làm tăng số lần và kéo dài thời gian của các cơn đau thắt ngực.

*Chuyển hóa/ nội tiết:*

- Nebivolol không ảnh hưởng đến nồng độ glucose ở bệnh nhân đái tháo đường. Tuy nhiên, nên dùng thận trọng vì nebivolol có thể che lấp một vài triệu chứng hạ đường huyết (nhịp tim nhanh, đánh trống ngực).

*Hô hấp:*

- Ở những bệnh nhân bị rối loạn tắc nghẽn phổi mạn tính, thuốc kháng beta-adrenergic được dùng thận trọng vì có thể làm nặng thêm sự co thắt đường thở.

**ĐỂ xa tầm tay trẻ em.**

**SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

*Phụ nữ có thai:*

- Nebivolol có những tác động dược lý có thể có hại cho phụ nữ mang thai và/ hoặc thai nhi/ trẻ sơ sinh.
- Nebivolol không nên sử dụng trong thai kỳ trừ khi việc sử dụng là cần thiết. Nếu cần thiết phải điều trị bằng nebivolol thì phải kiểm soát lượng máu qua nhau thai và sự phát triển của bào thai.

*Phụ nữ cho con bú:*

- Những nghiên cứu trên động vật cho thấy nebivolol được tiết qua sữa. Chưa biết thuốc này có tiết qua sữa mẹ hay không. Vì vậy không nên dùng thuốc nebivolol khi cho con bú.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):**

*Điều trị tăng huyết áp*

- Tác dụng không mong muốn thông thường đã được báo cáo như: Nhức đầu, choáng váng, dị cảm, khó thở, táo bón, buồn nôn, tiêu chảy, mệt mỏi và phù.

*Điều trị suy tim mạn tính*

- Tác dụng không mong muốn thông thường đã được báo cáo là chậm nhịp tim và choáng váng. Những tác dụng phụ sau được xem là liên quan đặc biệt đến việc điều trị suy tim mạn tính: sự trầm trọng thêm tình trạng suy tim, hạ huyết áp thể đứng, không dung nạp thuốc, block nhĩ thất độ một, phù chi dưới.

*Thông báo cho thấy thuốc các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

**LIỀU LƯỢNG - CÁCH DÙNG:**

Thuốc được uống với một lượng đủ chất lỏng (ví dụ một ly nước).

**Tăng huyết áp:**

*Người lớn:*

- Liều dùng một viên (5 mg)/ ngày, tốt nhất là nên uống cùng thời điểm trong ngày.
- Tác dụng làm hạ huyết áp thấy rõ sau 1 - 2 tuần điều trị. Đôi khi, tác dụng tối ưu chỉ đạt được sau 4 tuần.
- Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận: Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg/ ngày. Nếu cần, có thể tăng liều lên 5 mg.

*Người cao tuổi:*

- Ở những bệnh nhân trên 65 tuổi, liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg/ngày. Nếu cần, có thể tăng liều lên 5 mg.

**Suy tim mạn tính (CHF):**

- Xác định liều ban đầu nên theo những bước sau cách khoảng 1 - 2 tuần dựa trên khả năng dung nạp của bệnh nhân: 1,25 mg nebivolol, tăng lên 2,5 mg nebivolol x 1 lần/ ngày, sau đó tăng lên 5 mg x 1 lần/ ngày và 10 mg x 1 lần/ ngày. Liều khuyến cáo tối đa là 10 mg x 1 lần/ ngày.

- Khởi đầu điều trị và mỗi đợt tăng liều nên được thực hiện dưới sự giám sát của các bác sỹ có kinh nghiệm trong khoảng thời gian ít nhất 2 giờ để chắc chắn tình trạng lâm sàng (đặc biệt như tình trạng huyết áp, nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, những dấu hiệu xấu đi của suy tim) vẫn còn ổn định.

### **TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Chưa có nghiên cứu sự ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Những nghiên cứu được lực học cho thấy nebivolol không ảnh hưởng đến chức năng tâm thần vận động. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc uống thuốc đôi khi có thể gây choáng váng và mệt mỏi.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC, CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:**

- *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 bloc 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 giảm 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 KHOUMA.

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

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 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, 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 bloc 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 hydroclorothiazid 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.

### **QUÁ LIỀU - XỬ TRÍ:**

Chưa có những dữ liệu về quá liều nebivolol.

*Triệu chứng:*

- Những triệu chứng của quá liều thuốc chẹn beta là: Chậm nhịp tim, hạ huyết áp, co thắt phế quản và suy tim cấp tính.

*Điều trị:*

- Trong trường hợp quá liều hoặc mất cảm với thuốc, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ và điều trị dưới sự chăm sóc đặc biệt. Nên kiểm tra nồng độ glucose trong máu. Loại bỏ phần thuốc trong đường tiêu hóa bằng phương pháp rửa dạ dày, dùng than hoạt tính và một thuốc nhuận tràng. Cần hô hấp nhân tạo. Chậm nhịp tim hoặc phản ứng phó giao cảm quá mức cần được điều trị bằng cách dùng atropin hoặc methylatropin. Hạ huyết áp và sốc nên điều trị bằng huyết tương/ chất thay thế huyết tương và nếu cần thiết, dùng các catecholamin. Tác dụng của thuốc chẹn beta có thể giảm bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm isoprenalin hydrochlorid, bắt đầu với liều khoảng 5 mg/ phút hoặc dobutamin bắt đầu với liều 2,5 mg/ phút cho đến khi đạt hiệu quả mong muốn. Trong những trường hợp dai dẳng, isoprenalin có thể được kết hợp với dopamin. Nếu vẫn chưa đạt hiệu quả mong muốn, tiêm tĩnh mạch glucagon 50 - 100 mg/ kg có thể được cân nhắc. Nếu cần thiết, nên lặp lại tiêm tĩnh mạch trong vòng một giờ, theo dõi - nếu cần thiết - bằng cách truyền glucagon 70 mg/ kg/ giờ. Trong những trường hợp phức tạp của việc điều trị chống lại nhịp tim chậm có thể sử dụng thêm máy điều hòa nhịp.

**ĐÓNG GÓI:** Hộp 6 vỉ x 10 viên.

**BẢO QUẢN:** Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sản xuất tại:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ  
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688