

Khi dùng chung với thuốc hạ huyết áp có thể gây tăng tác dụng hạ huyết áp, do đó cần điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp.

Các phối hợp chỉ sử dụng sau khi xem xét cẩn thận

Các glycosid trị 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 được đồng hợp 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 suy giảm chức năng bơm máu ở tâm thất trên những bệnh nhân suy tim.

Thuốc chống loạn thần, các thuốc chống trầm cảm (loại ba vòng, barbiturat và phenothiazin): Dùng đồng thời có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế β (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 β . Các thuốc ức chế β có thể kích thích tác dụng α -adrenergic của các thuốc cường giao cảm với cả hệ α và β -adrenergic (nguy cơ tăng huyết áp, chậm nhịp tim và block tim).

Các tương tác được động học:

Do 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 quiniolin 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 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 được động học của nebivolol. Chỉ cần dùng nebivolol trong bữa ăn, hoặc có dùng thuốc kháng acid giữa các bữa ăn, hai loại thuốc này có thể dùng cùng nhau.

Pối 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 đồng thời với rượu, furosemid hoặc hydrochlorothiazid không làm ảnh hưởng đến được động học của nebivolol. Nebivolol không ảnh hưởng đến được động học và được lực học của warfarin.

Tương kỵ của thuốc

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

Tăng huyết áp

Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo, hầu hết là nhẹ đến trung bình, được liệt kê dưới đây, được phân nhóm theo tần suất: thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10000$) và không rõ tần suất (không xác định được từ dữ liệu sẵn có).

- **Rối loạn hệ miễn dịch:** Phù thận kinh mạch, phản ứng quá mẫn (không rõ tần suất)
- **Rối loạn tâm thần:** Ác mộng, trầm cảm (ít gặp)
- **Rối loạn hệ thần kinh:** Đau đầu, hoa mắt, dị cảm (thường gặp), ngứa (hiếm gặp)
- **Rối loạn mắt:** Giảm thị lực (ít gặp)
- **Rối loạn nhịp tim:** Nhịp tim chậm, suy tim, block nhĩ-thất, chậm dẫn truyền nhĩ-thất (ít gặp)
- **Rối loạn mạch máu:** Hạ huyết áp, tăng đau cách hồi (IC) (ít gặp)
- **Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất:** Khó thở (thường gặp), co thắt phế quản (ít gặp)
- **Rối loạn hệ tiêu hóa:** Táo bón, buồn nôn, tiêu chảy (thường gặp), khó tiêu, đầy hơi, nôn (ít gặp)
- **Rối loạn da và mô dưới da:** Ngứa, phát ban, ban đỏ (ít gặp), bệnh vẩy nến nặng thêm (rất hiếm gặp), mày đay (không rõ tần suất)
- **Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản:** Giảm khả năng sinh sản (ít gặp)
- **Rối loạn tổng quát:** Phù, mệt mỏi (thường gặp)

Các phản ứng bất lợi sau đây cũng được báo cáo với một số thuốc ức chế β : Áo giác, rối loạn tâm thần, lú lẫn, lạnh/ấm tay đầu chi, hội chứng Raynaud, khô mắt, độc tính trên niêm mạc mắt kiểu praelocolol.

Suy tim mạn tính

Các dữ liệu về tác dụng không mong muốn đối với những bệnh nhân suy tim được tổng kết 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 chủ yếu ở các bệnh nhân dùng nebivolol là chậm nhịp tim và hoa mắt, xảy ra ở khoảng 11% bệnh nhân. Tần suất tương ứng với nhóm dùng giả dược là khoảng 2% và 7%.

Ti lệ xuất hiện các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây (ít nhất có thể 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 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 xảy ra ở 1,6% bệnh nhân dùng nebivolol so với 0,8% bệnh nhân dùng giả dược.
- Block nhĩ-thất độ 1 được ghi nhận 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.

Báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng có hại:

Việc báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng có hại 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 có hại nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia. Khi cần, cán bộ y tế có thể lấy mẫu báo cáo tại khoa Dược, phòng kế hoạch tổng hợp của bệnh viện hoặc tải từ trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>. Cán bộ y tế có thể gửi báo cáo tới Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc, Trường Đại học Dược Hà Nội: 13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội, số điện thoại 0243 933 5618 hoặc theo địa chỉ email pvcenter@gmail.com. Các cán bộ y tế cũng có thể tham gia báo cáo trực tuyến bằng cách truy cập vào cổng thông tin điện tử của trung tâm tại địa chỉ <http://canhgiacduoc.org.vn>.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có dữ liệu về quá liều đối với nebivolol 5 mg. Sau đây là kinh nghiệm chung đối với thuốc ức chế β .

Quá liều

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

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

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 đường huyết. 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. Hồ hấp nhân tạo đôi khi có thể được yêu cầu. Chẩn nhp tim hoặc phân xạ phế vị nên được điều trị bằng atropin hoặc methylatropin. Hạ huyết áp và shock có thể xử trí bằng cách truyền huyết tương/ hoặc các dung dịch thay thế huyết tương và dùng catecholamin, nếu cần thiết. Tác dụng của các thuốc ức chế β có thể được đối kháng bằng cách truyền tĩnh mạch chậm isoprenalin hydroclorid, bắt đầu với liều 5 $\mu\text{g}/\text{phút}$, hoặc dobutamin, bắt đầu với liều 2,5 $\mu\text{g}/\text{phút}$, cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn. Trong các trường hợp dai dẳng có thể phối hợp isoprenalin với dopamin. Nếu vẫn chưa đạt được yêu cầu điều trị, có thể cân nhắc tiêm tĩnh mạch glucagon với liều 50 – 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Nếu cần, tiêm nhắc lại trong vòng 1 giờ, sau đó, nếu cần có thể truyền tĩnh mạch glucagon 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$. 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 chọn lọc thụ thể β .

MÃ ATC: C07AB12

Cơ chế tác dụng

Nebivolol tồn tại dưới dạng racemic của 2 đồng phân SRRR-nebivolol (hay d-nebivolol) và RSSS-nebivolol (hay l-nebivolol). Có 2 tác động dược lý:

- Cạnh tranh chọn lọc trên thụ thể β của SRRR-nebivolol (dạng d)
 - Dẫn mạch nhẹ do tương tác với con đường chuyển hóa L-arginin/nitric oxid
- Nebivolol khi dùng đơn liều, lặp lại, làm chậm nhịp tim và hạ huyết áp ở trạng thái nghỉ ngơi và vận động đối với cả người huyết áp bình thường và bệnh nhân cao huyết áp. Hiệu quả hạ huyết áp được duy trì trong suốt quá trình điều trị mạn tính. Ở liều điều trị, nebivolol không có tác động đối kháng trên thụ thể α -adrenergic.

Trong điều trị cấp và mạn tính ở bệnh nhân cao huyết áp, nebivolol làm giảm kháng lực ngoại biên. Mặc dù nhịp tim giảm, việc giảm cung lượng tim khi nghỉ ngơi và vận động có thể bị hạn chế do thể tích nhất bóp tăng. Mối liên quan lâm sàng về sự khác nhau trên huyết động học so với các thuốc đối kháng β , khác chưa được thiết lập.

Trên những bệnh nhân tăng huyết áp, nebivolol làm tăng đáp ứng mạch máu qua trung gian NO với acetylcholin, thông số thường bị giảm ở những bệnh nhân rối loạn chức năng nội mô.

Trong thử nghiệm có đối chứng giả dược, thực hiện trên 2128 bệnh nhân ≥ 70 tuổi (trung bình 75,2 tuổi) mắc suy tim mạn tính ổn định, có hoặc không có giảm phân suất tống máu thất trái (LVEF trung bình: $36 \pm 12,3\%$ với mức 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 20 tháng, nebivolol cho kết quả kéo dài đáng kể thời gian gây tử vong hoặc phải nhập viện do các nguyên nhân tim mạch (chỉ tiêu chính đánh giá hiệu quả) với mức giảm nguy cơ tương đối là 14% (giảm tuyệt đối là 4,2%), sau 6 tháng điều trị và duy trì trong suốt thời gian điều trị (18 tháng). Hiệu quả điều trị của nebivolol không phụ thuộc vào tuổi tác, giới tính, phân suất tống máu thất trái trong phần lớn nghiên cứu, tuy nhiên hiệu quả đạt được ở tất cả các nguyên nhân gây tử vong không đạt ý nghĩa thống kê so với giả dược (mức giảm tuyệt đối là 2,3%).

Điều trị bằng nebivolol giúp giảm tỷ lệ đột tử (4,1% so với 6,6%, giảm tương đối 38%).

Trong 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 mạch.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

- **Hấp thu:** Cả 2 dạng đồng phân của nebivolol đều được hấp thu nhanh sau khi uống. Hiệu quả hấp thu không phụ thuộc vào thức ăn, nebivolol có thể dùng chung với thức ăn hoặc không. Nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương ở phân lớn nghiên cứu (người chuyển hóa nhanh) đạt được sau 24 giờ đối với nebivolol và vài ngày đối với chất chuyển hóa hydroxy. Nồng độ thuốc trong huyết tương tỉ lệ với liều dùng trong khoảng liều 1 – 30 mg.

- **Phân bố:** Cả 2 dạng đồng phân của nebivolol đều gắn kết mạnh với albumin trong huyết tương, 98,1 % đối với d-nebivolol và 97,9% đối với l-nebivolol.

- **Chuyển hóa:** Nebivolol chuyển hóa rộng rãi, phần lớn thành chất chuyển hóa hydroxy có 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. Sinh khả dụng trung bình của nebivolol sau khi uống là 12% ở người chuyển hóa nhanh và gần như hoàn toàn với người chuyển hóa chậm. Ở trạng thái ổn định và cùng mức liều, nồng độ đỉnh trong huyết tương của nebivolol dạng không đối, ở người chuyển hóa chậm, gấp khoảng 23 lần so với người chuyển hóa nhanh. Khi so sánh thuốc ở dạng không đối 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 chậm dùng liều thấp hơn.

- **Thải trừ:** Ở những người chuyển hóa nhanh, thời gian bán thải của nebivolol trung bình khoảng 10 giờ trong khi đó những người chuyển hóa chậm cần thời gian gấp 3 – 5 lần. Ở người chuyển hóa nhanh nồng độ l-nebivolol trong huyết tương cao hơn d-nebivolol một chút nhưng ở người chuyển hóa chậm sự khác biệt này lớn hơn. Với người chuyển hóa nhanh, thời gian bán thải của các chất chuyển hóa hydroxyl ở 2 dạng đồng phân trung bình là 24 giờ, với người chuyển hóa chậm, thời gian này kéo dài gấp 2 lần. Sau 1 tuần dùng thuốc, 38% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu, 48% qua phân và dưới 0,5% được thải trừ dưới dạng không chuyển hóa.

Được động học của nebivolol không bị ảnh hưởng bởi độ tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03/05/10 vỉ x 10 viên nén. Vỉ bìa Al – PVC trong.

BẢO QUẢN

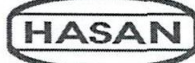
Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DỤNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.



Cơ sở sản xuất:

**NHÀ MÁY 2 CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH
HASAN - DERMAPHARM**

Lô F, Đường số 5, KCN Đồng An, Bình Hòa, Thuận An, Bình Dương, Việt Nam