

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. TÊN THUỐC: NEBITAB

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

Không dùng quá liều chỉ định.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất: Nebivolol 5 mg (dưới dạng Nebivolol hydrochloride 5,45 mg)

Thành phần tá dược: Tinh bột ngô, Lactose monohydrate, Avicel 102, Lycatab C, PVP K30, Tween 80, Magnesi stearate.

4. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén

Mô tả: Viên nén hình trụ dẹt, màu trắng, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lạnh lặn.

5. CHỈ ĐỊNH:

- Điều trị tăng huyết áp.

- Điều trị suy tim mạn tính ổn định mức độ nhẹ hoặc trung bình ngoài các điều trị tiêu chuẩn ở những bệnh nhân từ 70 tuổi trở lên.

6. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Tăng huyết áp

Người lớn:

Liều dùng 5mg/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.

Kết hợp với thuốc điều trị tăng huyết áp khác:

Thuốc chẹn beta có thể được sử dụng một mình hay kết hợp với thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Đến nay, hiệu quả điều trị tăng huyết áp tăng khi kết hợp nebivolol 5mg với hydrochlorothiazid 12,5-25 mg.

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận:

Ở bệnh nhân suy thận nặng, liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg/ngày. Nếu cần, có thể tăng liều lên 5 mg/ngày.

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan:

Dữ liệu về bệnh nhân suy gan hoặc suy giảm chức năng gan còn hạn chế. Vì thế, không được chỉ định nebivolol cho các bệnh nhân trong trường hợp này.

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/ngày. Tuy nhiên, do kinh nghiệm dùng thuốc ở những bệnh nhân trên 75 tuổi còn hạn chế, cần phải thận trọng và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Trẻ em:

Hiệu quả và an toàn của nebivolol đối với trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Vì thế, nebivolol không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Suy tim mạn tính:

Điều trị suy tim mạn tính đã ổn định phải được bắt đầu bằng cách điều chỉnh tăng liều từ từ đến khi đạt được liều duy trì tối ưu đối với từng cá nhân.

Trước khi điều trị bệnh nhân phải là suy tim đã ổn định không có triệu chứng suy tim cấp trong vòng 6 tuần qua. Cần khuyến cáo là bác sỹ điều trị phải có kinh nghiệm trong việc điều trị suy tim mạn tính.

Đối với những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc tim mạch bao gồm cả thuốc lợi tiểu và / hoặc digoxin và/hoặc thuốc ức chế men chuyển và /hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, liều lượng của những thuốc này nên được ổn định trong 2 tuần trước đó trước khi bắt đầu điều trị bằng nebivolol.

Bắt đầu tăng liều được thực hiện từng bước 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 10mg x 1 lần/ngày.

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

Sự xuất hiện các tác dụng ngoại ý có thể ngăn cản tất cả các bệnh nhân đang được điều trị với liều khuyến cáo tối đa. Nếu cần, có thể giảm từ từ liều đạt được từng bước một tới khi đạt tới liều thích hợp.

Trong giai đoạn tăng liều, trong trường hợp suy tim nặng hơn hoặc không dung nạp, giảm liều nebivolol được khuyến cáo đầu tiên, hoặc ngừng ngay lập tức nếu cần (trong trường hợp hạ huyết áp nặng, suy tim trầm trọng kèm phù phổi cấp, sốc tim, nhịp tim chậm triệu chứng hoặc block nhĩ thất).

Điều trị suy tim mạn tính ổn định với nebivolol nói chung là điều trị lâu dài. Điều trị với nebivolol không được ngừng thuốc đột ngột vì điều này có thể dẫn đến tình trạng suy tim nặng hơn. Nếu cần thiết phải ngưng thuốc, nên giảm liều từ từ còn nửa liều mỗi tuần.

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận:

100%
CỘNG
CỐ
ĐƯỢC
TRƯỜNG
ĐINH

Không cần điều chỉnh liều khi suy thận nhẹ đến trung bình vì tăng liều đến liều dung nạp tối đa được điều chỉnh cho từng bệnh nhân. Không có kinh nghiệm điều trị đối với bệnh nhân suy thận nặng (creatinin huyết thanh $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Vì thế, không sử dụng nebivolol cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan:

Dữ liệu về bệnh nhân suy gan hoặc suy giảm chức năng gan còn hạn chế. Vì thế, không được dùng nebivolol cho các bệnh nhân trong trường hợp này.

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều vì liều dung nạp tối đa được điều chỉnh riêng cho từng bệnh nhân.

Trẻ em:

Nebivolol không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Cách dùng:

Uống vào một thời điểm nhất định trong ngày, có thể uống trong các bữa ăn.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thiếu hụt chức năng gan hoặc suy chức năng gan.

Suy tim cấp tính, sốc tim hoặc đợt suy tim mất bù cần được tiêm tĩnh mạch thuốc hướng cơ.

Nhịp tim chậm (< 60 nhịp/phút).

Một số rối loạn nhịp tim nghiêm trọng (như Bloc nhĩ – thất độ 2 và độ 3, rối loạn dẫn truyền tim).

Tiền sử hen phế quản và co thắt phế quản.

U tế bào ưa sắc không được điều trị.

Nhiễm toan chuyển hóa.

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

Rối loạn tuần hoàn ngoại vi nghiêm trọng.

Suy thận nặng.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

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.

Tiêm tĩnh mạch atropine 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 cơ 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.

Các thuốc ức chế beta nên dùng thận trọng trong các trường hợp sau:

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

Ở những bệnh nhân bị bloc 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 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, 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 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. 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.

9. SỬ DỤNG CHO NGƯỜI MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:

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 phụ 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 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 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.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC KHI VẬN HÀNH MÁY MÓC TÀU XE:

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các nghiên cứu được lực 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.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác thuốc:

- Tương tác về dược lực học:

Các tương tác sau đây được áp dụng chung cho nhóm chẹn beta:

Không nên phối hợp

Các thuốc chống loạn nhịp nhóm I (quinidin, hydroquinidin, cibenzolin, flecainid, disopyramid, lidocain, mexiletin, propafenon) vì có thể làm tăng tác động lên thời gian dẫn truyền nhĩ-thất và tăng tác động hướng cơ âm tính.

Các thuốc chẹn kênh calci thuộc nhóm verapamil/diltiazem: Tác dụng âm tính lên sự co bóp và dẫn truyền nhĩ-thất. Tiêm tĩnh mạch verapamil trên bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chẹn beta có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức và blocc nhĩ-thất.

Thuốc hạ huyết áp tác động lên trung ương (clonidin, guanfacin, moxonidin, methyl dopa, rilmenidin): Dùng đồng thời với thuốc hạ huyết áp tác động lên trung ương có thể làm nặng hơn tình trạng suy tim

do làm giảm trương lực thần kinh giao cảm trung ương (giảm nhịp tim và công suất tim, giãn mạch). Ngưng thuốc đột ngột, đặc biệt nếu trước đó ngừng sử dụng thuốc chẹn beta, có thể làm tăng nguy cơ “tăng huyết áp dội ngược”.

Thận trọng khi phối hợp:

Các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (amiodaron): Tăng tác động lên thời gian dẫn truyền nhĩ-thất.
Các thuốc gây mê bay hơi dẫn xuất halogen: Dùng đồng thời thuốc chẹn beta và thuốc gây mê có thể làm giảm nhịp tim nhanh phân xạ và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp. Về nguyên tắc chung nên tránh ngừng đột ngột thuốc chẹn beta. Thông báo cho nhân viên gây mê khi bệnh nhân đang dùng nebivolol.
Insulin và thuốc uống điều trị đái tháo đường: Mặc dù nebivolol không ảnh hưởng đến nồng độ glucose trong máu, việc sử dụng đồng thời có thể che lấp một vài triệu chứng hạ đường huyết (nhịp tim nhanh, đánh trống ngực).

Baclofen (thuốc giãn cơ), amifostin (thuốc hỗ trợ điều trị ung thư): Sử dụng đồng thời với thuốc hạ huyết áp có thể ảnh hưởng đến huyết áp và/hoặc chức năng tim.

Lưu ý khi phối hợp:

Các digitalis glycosid: Sử dụng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ-thất mặc dù thử nghiệm lâm sàng với nebivolol đã không thấy có bất kỳ bằng chứng lâm sàng nào về tương tác. Nebivolol không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin.

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

Thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm (3 vòng, barbiturat và phenothiazin): Dùng đồng thời có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn beta (tác động hiệp lực).

Thuốc kháng viêm non steroid (NSAID): Không ảnh hưởng đến hiệu quả giảm huyết áp của nebivolol.

Thuốc cường giao cảm: Dùng đồng thời có thể trung hòa tác dụng của thuốc chẹn beta-adrenergic. Các thuốc chẹn beta-adrenergic có thể dẫn đến hoạt tính không chống lại alpha-adrenergic của thuốc giống giao cảm có cả hai tác động alpha và beta-adrenergic (nguy cơ cao huyết áp, nhịp tim chậm trầm trọng và blocc tim).

• Tương tác dược động học:

Do cơ chế chuyển hóa của nebivolol liên quan đến isoenzym CYP2D6 nên việc dùng đồng thời với các thuốc ức chế men này, đặc biệt là paroxetin, fluoxetin, thioridazin, quinidin và bupropion, chloroquin, levomepromazin, dextromethorphan và terbinafine có thể làm tăng nồng độ huyết tương của nebivolol kết hợp với tăng nguy cơ nhịp tim chậm quá mức và các tác dụng bất lợi khác.

Sử dụng nebivolol kết hợp với cimetidin làm tăng nồng độ nebivolol trong huyết tương nhưng không làm thay đổi tác dụng lâm sàng.



Sử dụng kết hợp với ranitidin không ảnh hưởng đến dược động học của nebivolol miễn là nebivolol được dùng cùng với bữa ăn, và một chất kháng acid giữa các bữa ăn, cả hai điều trị có thể kê toa cùng lúc.

Kết hợp nebivolol và nicardipin làm tăng nhẹ nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc nhưng không làm thay đổi tác dụng lâm sàng. Sử dụng đồng thời với cồn, furosemid hoặc hydroclorothiazid không ảnh hưởng dược động học của nebivolol. Nebivolol không ảnh hưởng đến dược động học và dược lực 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.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):

Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận riêng biệt theo bệnh tăng huyết áp và suy tim mạn tính vì có sự khác biệt về tình trạng bệnh lý kèm theo.

Bệnh tăng huyết áp:

Trong hầu hết các trường hợp các tác dụng không mong muốn từ nhẹ đến trung bình đã được báo cáo, được trình bày trong bảng sau đây, phân loại theo các hệ cơ quan trong cơ thể và theo thứ tự tần suất.

Phổ biến	Thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$)	Hiếm gặp ($1/1,000 \leq \text{ADR} < 1/100$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10,000$)	Không biết
Rối loạn hệ thống 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, chậm dẫn truyền nhĩ-thất/ bloc nhĩ-thất		
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp, (tăng) đau cách hồi		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	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, ban đỏ	Làm nặng thêm bệnh vẩy nến	nổi mề 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 – adrenergic: Áo 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 mạn tính có được từ một thử nghiệm lâm sàng có so sánh với giả dược trên 1067 bệnh nhân dùng nebivolol và 1061 bệnh nhân dùng giả dược. 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 dùng thuốc so với 334 bệnh nhân dùng giả dược (31,5 %). Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo ở các bệnh nhân dùng nebivolol là nhịp tim chậm và hoa mắt, cả 2 triệu chứng xảy ra ở khoảng 11 % bệnh nhân. Tần suất tương ứng với nhóm dùng giả dược là khoảng 2 % và 7 %.

Tỉ lệ gặp các tác dụng không mong muốn được báo cáo sau đây (có khả năng liên quan đến việc dùng thuốc), được xem như đặc biệt có liên quan với việc điều trị suy tim mạn tính.

Suy tim 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.

Bloc nhĩ-thất độ I xảy ra 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.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện tác dụng không mong muốn nặng.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Các triệu chứng quá liều của nebivolol giống với các thuốc chẹn beta là: Chậm nhịp tim, hạ huyết áp, co thắt phế quản và suy tim cấp tính.

Xử trí:

Trường hợp quá liều hoặc quá mẫn cảm với thuốc, nên đưa bệnh nhân đến các cơ sở y tế để được điều trị và chăm sóc đặc biệt. Lượng đường trong máu cần được kiểm tra. Có thể ngăn chặn sự hấp thụ của lượng thuốc còn lại vẫn còn trong đường tiêu hóa bằng cách rửa dạ dày và dùng than hoạt tính và thuốc nhuận tràng. Hô hấp nhân tạo có thể cần đến.

Nhịp tim chậm hoặc phản ứng phó giao cảm quá mức nên được điều trị bằng cách dùng atropin hoặc methylatropin. Hạ huyết áp và sốc nên được điều trị bằng huyết tương hoặc chất thay thế huyết tương và nếu cần thiết dùng catecholamin. Tác dụng của thuốc chẹn beta có thể giảm bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm isoprenalin hydroclorid, bắt đầu với một liều lượng khoảng 5 µg/phút, hoặc với dobutamin, bắt đầu với liều 2,5 µg/phút, cho đến khi đạt hiệu quả mong muốn. Trong trường hợp dai dẳng, dùng isoprenalin có thể được kết hợp với dopamin. Nếu vẫn chưa đạt hiệu quả mong muốn có thể tiêm tĩnh mạch glucagon 50-100 µg/kg.

Nếu cần thiết, tiêm tĩnh mạch lặp lại trong vòng một giờ, tiếp theo truyền tĩnh mạch glucagon 70 µg/kg/giờ. Trong trường hợp nhịp tim chậm quá mức đề kháng với việc điều trị có thể dùng thêm máy điều hòa nhịp tim

14. DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm trị liệu: thuốc chẹn thụ thể beta có chọn lọc.

Mã 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-arginine/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.

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 I 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 acetylcholine mà thông số này thường giảm ở những bệnh nhân rối loạn chức năng nội mạc.

573
TY
AN
HA
TI
TP

Về tỷ lệ tử vong và 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.

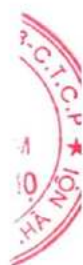
15. DƯỢC ĐỘNG HỌC:

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 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 glucuronide hóa, ngoài ra, glucuronide 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. 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 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 24 h, 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 h 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 dung.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vi hoặc 10 vi x 10 viên + 01 tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30⁰C, tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn áp dụng: TCCS.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ

Trụ sở: Số 93 Linh Lang, phường Công Vị, quận Ba Đình, thành phố Hà Nội

Địa chỉ sản xuất: Chi nhánh Công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ, Lô M1, đường N3, khu công nghiệp Hòa Xá, phường Lộc Hòa, thành phố Nam Định, tỉnh Nam Định.

Điện thoại: 024.37666912 - 0228.3670733