

Kích thước thực: 8,8 cm x 5,5 cm x 4,0 cm

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 15/11/2016

R_x Thuốc bán theo đơn

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén

 **ebivolol 5**
Nebivolol 5mg



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 3/2

601 Cách Mạng Tháng Tám, Quận 10, TP. HCM

Sản xuất tại Nhà máy, Số 930 C2, đường C, Khu Công nghiệp Cát Lái, Phường Thạnh Mỹ Lợi, Quận 2, TP. HCM

CÔNG THỨC:

Nebivolol HCl tương ứng Nebivolol 5 mg

Tá dược vừa đủ 1 viên nén

CHỈ ĐỊNH; CHỐNG CHỈ ĐỊNH; LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN: Để nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Các thông tin khác xem trong tờ hướng dẫn kèm theo

SBK:

Tiêu chuẩn: TCCS

R_x Prescription only

Box of 10 blisters x 10 tablets

 **ebivolol 5**
Nebivolol 5mg



PHARMACEUTICAL JOINT STOCK COMPANY OF 3/2

601 Cách Mạng Tháng Tám, Dist. 10, TP. HCM

Produced at the factory, No.930 C2, Road C, Cat Lai Industrial Zone, Thanh My Loi Ward, Area II, Dist 2, HCMC, Viet Nam

COMPOSITIONS:

Nebivolol HCl equivalent to Nebivolol 5 mg

Excipients qs 1 tablet

INDICATIONS; CONTRAINDICATIONS; DOSAGE & ADMINISTRATION:

Read carefully the enclosed leaflet.

STORAGE:

In dry, cool place, at the temperature below 30°C, protect from light.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

CAREFULLY READ THE INSTRUCTIONS BEFORE USE

For further informations, please read the enclosed leaflet.

Reg No:

Specification of the manufacturer.

Số lô SX/ Lot No:

Ngày SX/ Mfg. Date:

HD/ Exp. Date:

Ngày 06 tháng 07 năm 2016

P. TỔNG GIÁM ĐỐC



DS. Trần Thị Thanh Hương

MẪU HỘ NEBIVOLOL 3 VỈ XIN LƯU HÀNH

Kích thước thực: 8,8 cm x 4,0 cm x 2,0 cm



Ngày 06 tháng 07 năm 2016

P. TỔNG GIÁM ĐỐC



DS. Trần Thị Thanh Hương

MẪU VỈ XIN LƯU HÀNH

Kích thước thực: 8,4 cm x 3,8 cm



Ngày 06 tháng 07 năm 2016

P. TỔNG GIÁM ĐỐC



DS. Trần Thị Thanh Hương

Rx Thuốc bán theo đơn

Nebivolol 5

Nebivolol 5 mg

THÀNH PHẦN: Cho 1 viên nén

Nebivolol HCl tương ứng Nebivolol 5 mg

Tà dược: Mannitol, Microcrystalline cellulose, Povidon K30, Lutrol F68, Croscarmellose natri, Aerosil, Magnesi stearat.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ:

DƯỢC LỰC HỌC:

Nebivolol là một hỗn hợp racemic gồm hai dạng đồng phân SRRR-nebivolol (hay d-nebivolol) và RSSS-nebivolol (hay l-nebivolol).

Thuốc phối hợp cả hai tác động dược lý:

- Nebivolol là thuốc chẹn thụ thể beta chọn lọc và cạnh tranh: tác động này do SRRR-enantiomer (d-enantiomer)

- Nebivolol có khả năng gây giãn mạch bằng cơ chế nội mạc thông qua con đường L-arginine/ Nitric oxide.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

- Cả hai dạng đồng phân nebivolol được hấp thu nhanh chóng sau khi uống. Sự hấp thu của nebivolol không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, do đó nebivolol có thể được dùng không phụ thuộc vào bữa ăn.

- Nebivolol được chuyển hóa nhiều, một phần tạo thành chất chuyển hóa hydroxyl có hoạt tính. Nebivolol được chuyển hóa qua sự hydroxyl hóa vòng no và vòng thơm, khử alkyl ở N- và glucuronic hóa, ngoài ra còn hình thành các glucuronid của các chất chuyển hóa hydroxyl. Sự chuyển hóa của nebivolol bằng cách hydroxyl hóa vòng thơm tùy thuộc vào tính đa hình oxy hóa có tính chất di truyền phụ thuộc CYP2D6. Sinh khả dụng đường uống của nebivolol trung bình là 12% ở những người chuyển hóa nhanh và hầu như hoàn toàn ở những người chuyển hóa chậm.

- Vì có nhiều mức độ chuyển hóa khác nhau, liều dùng của nebivolol nên luôn được điều chỉnh theo đáp ứng của từng bệnh nhân: những người chuyển hóa thấp cần những liều thấp hơn. Ở những người chuyển hóa nhanh, thời gian bán thải của các dạng đồng phân nebivolol trung bình là 10 giờ. Ở những người chuyển hóa chậm, thời gian dài hơn từ 3 đến 5 lần. Ở những người 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 gấp đôi thời gian ở những người chuyển hóa chậm.

- Mức ổn định trong huyết tương ở hầu hết chủ thể (những người chuyển hóa nhanh) đạt được trong vòng 24 giờ đối với nebivolol và trong vòng vài ngày cho các chất chuyển hóa hydroxyl. Trong huyết tương, cả hai dạng đồng phân nebivolol phần lớn được kết hợp với albumin. Gắn kết với protein huyết tương là 98,1% đối với dạng SRRR-nebivolol và 97,9% đối với dạng 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.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng huyết áp.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc
- Suy gan nặng.
- Suy tim cấp tính, sốc tim hoặc đột suy tim mất bù.
- 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 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.
 - Hạ tim thất chậm (nhịp tim < 60 nhịp/phút trước khi bắt đầu điều trị).
 - Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90mmHg).
 - Rối loạn tuần hoàn ngoại vi nặng.
 - Trẻ em dưới 18 tuổi.

THẬN TRỌNG:

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 làm soi. Nếu phải ngưng thuốc chẹn beta để chuẩn bị phẫu thuật thì nên ngưng 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:

- 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.
- 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: trong quá trình điều trị

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 khập khiễng cách hồi) vì có thể làm nặng thêm các rối loạn này.

- Ở những bệnh nhân block tim độ 1 vì tác dụng làm chậm thời gian dẫn truyền của các thuốc ức chế beta.

- 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 chẹn beta-adrenergic có thể làm tăng số lần và khoảng thời gian của các cơn đau thắt ngực.

Không khuyến cáo sử dụng phối hợp nebivolol với thuốc chẹn kênh calci như verapamil và diltiazem, với thuốc chống loạn nhịp nhóm I, hoặc với thuốc hạ huyết áp tác động lên trung ương.

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).

Thuốc chẹn beta-adrenergic có thể che lấp triệu chứng nhịp tim nhanh ở bệnh nhân cường giáp. Ngưng thuốc đột ngột có thể làm tăng triệu chứng nhịp tim nhanh.

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

Khác:

Bệnh nhân có tiền sử bệnh vảy nến chỉ nên dùng thuốc chẹn beta-adrenergic sau khi đã cân nhắc cẩn thận.

Thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm tăng nguy cơ cảm với tác nhân gây dị ứng và tăng mức độ trầm trọng của các phản ứng phản vệ.

Ảnh hưởng 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 dược lực học cho thấy nebivolol không ảnh hưởng đến chức năng tâm thần vận động. Cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc do thuốc đôi khi có thể gây choáng váng và mệt mỏi.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ PHỤ NỮ 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: 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 CỦA THUỐC (ADR):

- Tác dụng phụ 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.
- Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo, hầu hết các trường hợp là nhẹ đến trung bình

Thường gặp ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

- Rối loạn hệ thần kinh: đau đầu, hoa mắt, dị cảm
- Rối loạn ngực, trung thất, hệ hô hấp: khó thở
- Rối loạn tiêu hóa: táo bón, buồn nôn, tiêu chảy
- Các rối loạn chung: mệt mỏi, phù

Ít gặp ($\leq 1/1.000$ - $< 1/100$)

- Rối loạn tâm thần: ác mộng, trầm cảm
- Rối loạn thị giác: giảm thị lực
- Rối loạn nhịp tim: nhịp tim chậm, suy tim, bloc 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: co thắt phế quản
- Rối loạn tiêu hóa: khó tiêu, đầy hơi, nôn mửa
- Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản: bất lực

Hiếm gặp ($\leq 1/10.000$)

- Rối loạn hệ thần kinh: ngứa
- Rối loạn da và mô dưới da: bệnh vẩy nến nặng thêm
- Không biết
- Rối loạn hệ miễn dịch: Phù mạch thần kinh, phản ứng quá mẫn

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc



LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Nebivolol được dùng bằng đường uống, kèm hoặc không kèm theo thức ăn.

Điều trị tăng huyết áp

Liều dùng nên được điều chỉnh cho từng bệnh nhân

Người lớn: Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5mg, mỗi ngày một lần. Ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ với liều lượng nebivolol ban đầu, có thể tăng liều mỗi 2 tuần lên đến 40 mg / ngày. Liều tối đa 40 mg / ngày.

Bệnh nhân suy thận: Đối với những bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin $Cl_{cr} < 30\text{ml/phút}$), liều khởi đầu được khuyến cáo là 2,5 mg, mỗi ngày một lần. Nếu cần thiết, liều có thể được tăng lên một cách thận trọng. Bệnh nhân suy gan: Đối với bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (Child-Pugh loại B), liều khởi đầu khuyến cáo của nebivolol là 2,5 mg, mỗi ngày một lần. Nếu cần thiết, liều có thể được tăng lên một cách thận trọng. Chống chỉ định cho bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

Người cao tuổi: không cần chỉnh liều.

Người có chuyển hóa cơ chất của CYP2D6 kém: không cần chỉnh liều.

Trẻ em dưới 18 tuổi: Chưa có nghiên cứu đối với trẻ em dưới 18 tuổi. Do đó, không đề nghị dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi.

QUÁ LIỀU VÀ 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, 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. Có thể ngăn chặn sự hấp thu của các phần còn lại của thuốc vẫn còn hiện diện 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, có thể tiêm tĩnh mạch glucagon 50-100 mg/ kg. Nếu cần thiết, nên lập lại tiêm tĩnh mạch trong vòng một giờ, tiếp theo nếu cần thiết - truyền glucagon 70 mg/ kg/ giờ. Trong những trường hợp nhịp tim chậm quá mức để kháng với việc điều trị, có thể sử dụng thêm máy điều hòa nhịp.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Tương tác về dược lực học

Không nên phối hợp

- 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 chẹn kênh calci thuốc nhóm verapamil/diltiazem: tác dụng âm tính trên 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 trụy tim và block 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 xấu đi 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 sử dụng đột ngột, đặc biệt nếu trước đó có ngừng sử dụng thuốc chẹn beta, có thể gây 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 phản xạ tim nhanh và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp. Về nguyên tắc chung nên tránh ngừng đột ngột thuốc chẹn beta. Thông báo cho chuyên viên gây mê khi bệnh nhân đang dùng nebivolol.

Lưu ý khi phối hợp

- Các glycosid digitalis: Sử dụng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ-thất.

- 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 làm hư hỏng 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 giống giao cảm: dùng đồng thời có thể trung hòa tác dụng của thuốc chẹn beta-adrenergic. Các thuốc chẹn beta-adrenergic có thể không chống lại hoạt tính 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 block 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 và quinidin có thể dẫn đến làm tăng nồng độ huyết tương của nebivolol kết hợp với tăng nguy cơ làm chậm nhịp tim quá mức và các tác dụng phụ khác.

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

- Sử dụng đồng thời nebivolol và nicardipin làm tăng nhẹ nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc nhưng không làm thay đổi tác dụng lâm sàng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén, Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

BẢO QUẢN: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

- Viên nén Nebivolol 5mg đạt theo Tiêu Chuẩn Ca Sở.

- Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

- Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

- Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.

- Sản xuất tại Nhà máy số 930 C2, Đường C, KCN Cát Lái, Phường Thạnh Mỹ Lợi, Cụm II, Q.2, TP.HCM



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 3/2

Số 601 Cách Mạng Tháng Tám, Q.10, TP. HCM

F.T. PHARMA

Điện thoại: 37422612 - 39700025

Fax: 39700182

Email: duocpham32@ft-pharma.com Website: www.ft-pharma.com



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Lô Minh Hùng

Ngày 01 tháng 07 năm 2016

P. TỔNG GIÁM ĐỐC



ĐS. Trần Thị Thanh Hương