

R_x

Viên nén

NEVOLOL 2.5

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

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 dược chất:* Nebivolol.....2,5 mg

(dưới dạng Nebivolol hydroclorid)

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

Dạng bào chế: Viên nén hình tròn, màu vàng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lảnh 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: Phối hợp với điều trị chuẩn để điều trị suy tim mạn tính ổn định nhẹ hoặc trung bình ở bệnh nhân cao tuổi từ 70 tuổi trở lên.

Cách dùng và liều dùng

* Cách dùng

Thuốc dùng đường uống, có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

* Liều dùng

Tăng huyết áp

Người trưởng thành

Liều thông thường là 5 mg mỗi ngày, tốt nhất là uống vào cùng thời điểm 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 hạ huyết áp khác

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

Bệnh nhân suy thận

Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg/ngày. Nếu cần, có thể tăng liều hàng ngày lên 5 mg.

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 khuyến cáo là 2,5 mg/ngày. Nếu cần, có thể tăng liều hàng ngày lên đến 5 mg. Tuy nhiên, ít có kinh nghiệm khi sử dụng 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

Hiệu quả và độ an toàn của nebivolol ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định. Do đó, không khuyến cáo sử dụng thuốc cho những đối tượng này.

Suy tim mạn tính (CHF)

Việc điều trị suy tim mạn tính ổn định nên được tăng liều từ từ cho đến khi đạt được liều duy trì tối ưu cho 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.

Với những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc 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, liều dùng của những thuốc này phải được ổn định trong suốt hai 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 dựa trên khả năng dung nạp của bệnh nhân: ban đầu là 1,25 mg/ngày, tăng lên 2,5 mg dùng 1 lần/ngày, sau đó là 5 mg dùng 1 lần/ngày và sau đó đến 10 mg dùng 1 lần/ngày.

Liều khuyến cáo tối đa là 10 mg dùng 1 lần/ngày.

Việc bắt đầu điều trị và tăng liều mỗi lần nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong ít nhất 2 giờ để đảm bảo các trạng thái lâm sàng (đặc biệt là huyết áp, nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, dấu hiệu suy tim trầm trọng hơn) vẫn ổn định.

Sự xuất hiện của các tác dụng không mong muốn có thể khiến bệnh nhân không thể đạt đến liều tối đa. Nếu cần, liều tối đa cũng có thể giảm từng bước và dùng lại liều phù hợp.

Trong giai đoạn chỉnh liều, nếu bệnh suy tim trầm trọng hơn hoặc không dung nạp, trước tiên phải giảm liều nebivolol, hoặc ngừng thuốc ngay lập tức nếu cần thiết (trong trường hợp hạ huyết áp nặng, 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 lâu dài.

Không nên ngừng thuốc đột ngột vì có thể dẫn đến tình trạng suy tim trầm trọng hơn. Do đó, nếu cần thiết phải ngừng thuốc 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. Không có kinh nghiệm sử dụng thuốc ở 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, không sử dụng nebivolol cho những bệnh nhân này.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều vì việc tăng liều đến liều tối đa sẽ được điều chỉnh tùy vào mỗi bệnh nhân.

Trẻ em

Hiệu quả và độ an toàn của nebivolol ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định. Do đó, không khuyến cáo sử dụng thuốc cho những đối tượng này.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với dược chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy gan hoặc rối loạn chức năng gan.

Suy tim cấp, sốc tim hoặc các đợt suy tim mất bù cần liệu pháp gây co bóp đường tĩnh 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 (chưa dùng máy tạo nhịp tim).

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

Việc tiếp tục sử dụng thuốc ức chế beta làm giảm nguy cơ loạn nhịp tim trong quá trình gây mê và đặt ống nội khí quản. Nếu ngừng dùng các thuốc ức chế beta để chuẩn bị cho phẫu thuật thì nên ngừng ít nhất 24 giờ trước đó.

Cần thận trọng đối với một số thuốc gây mê vì có thể gây giảm sức co bóp cơ tim. Tiêm tĩnh mạch atropin có thể giúp bệnh nhân chống lại các phản ứng thần kinh phó giao cảm.

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 đã được ổn định.

Ở những bệnh nhân bị thiếu máu tim cục bộ, nên ngừng điều trị với thuốc ức chế beta dần dần trong 1-2 tuần. Nếu cần thiết, điều trị thay thế nên bắt đầu đồng thời để ngăn ngừa tái phát các cơn đau thắt ngực.

Thuốc ức chế beta có thể làm chậm nhịp tim. Nếu nhịp tim giảm xuống dưới 50-55 nhịp/phút khi nghỉ ngơi và/hoặc bệnh nhân gặp các triệu chứng liên quan nhịp tim chậm thì nên giảm liều.

Nên dùng thận trọng các thuốc ức chế beta trên các bệnh nhân:

- Rối loạn tuần hoàn ngoại biên (bệnh hoặc hội chứng Raynaud's, chứng khập khiễng cách hồi), vì có thể làm nặng hơn những rối loạn này.
- Block tim độ I, vì tác dụng làm chậm thời gian dẫn truyền của thuốc ức chế beta.
- Đau thắt ngực Prinzmetal do tác dụng đối kháng thụ thể alpha gây ra co động mạch vành. Thuốc ức chế beta có thể làm tăng tần suất và thời gian của các cơn đau thắt ngực.
- Điều trị đồng thời với thuốc đối kháng calci như verapamil và diltiazem, với thuốc chống loạn nhịp nhóm I, và với thuốc hạ huyết áp tác dụng trung ương.

33
C
P
100
107

Chuyển hóa/Nội tiết

Nebivolol không ảnh hưởng đến nồng độ glucose máu ở bệnh nhân đái tháo đường. Tuy nhiên, cần thận trọng vì nebivolol có thể che lấp một số dấu hiệu hạ đường huyết nhất định (nhịp tim nhanh, đánh trống ngực).

Thuốc ức chế beta có thể che lấp các triệu chứng nhịp tim nhanh ở bệnh nhân cường giáp. Ngừng thuốc đột ngột có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng.

Hô hấp

Ở những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, phải sử dụng thận trọng các thuốc ức chế beta vì có thể làm tăng tình trạng co thắt đường thở.

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.

Việc bắt đầu điều trị suy tim mạn tính với nebivolol cần phải được theo dõi thường xuyên. Không nên ngừng thuốc đột ngột 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 các tác dụng dược lý 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, có liên quan đến sự chậm phát triển, thai chết lưu, sảy thai hoặc chuyển dạ sớm. Các tác dụng không mong muốn (ví dụ hạ đường huyết và nhịp tim chậm) có thể xảy ra ở 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 cần điều trị bằng nebivolol, cần theo dõi chặt chẽ lưu lượng máu đến tử cung và sự phát triển của thai nhi. Trong trường hợp gây tác hại đến người mẹ hoặc thai nhi, nên cân nhắc sử dụng thuốc thay thế. Trẻ sơ sinh phải được theo dõi chặt chẽ. Các triệu chứng hạ đường huyết 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. Phần lớn 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 mức độ khác nhau. Do đó khuyến cáo không nên cho con bú trong thời gian dùng nebivolol.

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 lực học cho thấy nebivolol không ảnh hưởng đến chức năng tâm thần vận động. Cần thận trọng khi điều khiển phương tiện hoặc vận hành máy móc do có thể bị hoa mắt và mệt mỏi.

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 khuyến cáo:

- 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 đối kháng calci kiểu verapamil/ diltiazem: có thể làm giảm tính co bóp cơ tim và làm chậm dẫn truyền nhĩ thất. Tiêm verapamil tĩnh mạch ở bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc ức chế beta có thể dẫn đến hạ huyết áp sâu 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 giảm trương lực thần kinh giao cảm trung ương (giảm nhịp tim và cung lượng tim, giãn mạch). 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 nên được sử dụng thận trọng:

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (amiodaron): tác dụng lên thời gian dẫn truyền nhĩ-thất có thể được tăng cường.
- Thuốc gây mê bay hơi dẫn xuất halogen: dùng đồng thời thuốc ức chế beta và thuốc gây mê có thể làm giảm phản xạ nhịp tim nhanh và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp. Nên tránh việc ngừng điều trị thuốc ức chế beta đột ngột. Thông báo cho chuyên viên gây mê khi bệnh nhân đang dùng nebivolol.
- Insulin và thuốc đái tháo đường đường uống: mặc dù nebivolol không ảnh hưởng lên nồng độ glucose máu, việc sử dụng đồng thời có thể che lấp 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): sử dụng đồng thời với thuốc điều trị tăng huyết áp có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp, do đó liều lượng của thuốc điều trị tăng huyết áp cần được điều chỉnh cho phù hợp.

Phối hợp cần được xem xét:

- Các glycosid trợ tim: khi sử dụng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ-thất, mặc dù các thử nghiệm lâm sàng với nebivolol không cho thấy bất kỳ bằng chứng lâm sàng nào về tương tác. Nebivolol không ảnh hưởng đến động học của digoxin.
- Thuốc đối kháng calci loại dihydropyridin (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nicardipin, nimodipin, nitrendipin): sử dụng 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 và thuốc chống trầm cảm (loại ba vòng, barbiturat và phenotiazin): sử dụng đồng thời có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế beta (tác dụng hiệp lực).
- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): không ảnh hưởng đến tác dụng hạ huyết áp của nebivolol.
- Thuốc giống 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, gây tăng nguy cơ tăng huyết áp, nhịp tim chậm nghiêm trọng và block tim.

*** Tương tác dược động học:**

Vì quá trình chuyển hóa 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 chậm nhịp tim 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 và có dùng thuốc kháng acid giữa các bữa ăn, hai loại thuốc này có thể dùng cùng nhau.

Kết hợp nebivolol với nocardipin làm tăng nhẹ nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc nhưng không làm thay đổi hiệu quả lâm sàng. Dùng đồng thời rượu, furosemid hoặc hydrochlorothiazid không ảnh hưởng đến dược động học của nebivolol. Nebivolol không ảnh hưởng đến dược động học và dược lực học của warfarin.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê độc lập theo bệnh cao huyết áp và suy tim mạn tính vì có sự khác biệt về tình trạng bệnh lý kèm theo.

*** 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 dưới đây, phân loại theo các hệ cơ quan và theo tần suất:

Cơ quan	Thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10)	Ít gặp (≥ 1/1.000 đến <1/100)	Rất hiếm gặp (< 1/10.000)	Không biết
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, chậm dẫn truyền nhĩ-thất/ block nhĩ-thất		
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp, (tăng khập khiễng cách hồi)		

Rối loạn hệ 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 mửa		
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa, phát ban đỏ	Bệnh vẩy nến nặng	Mề đay
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú		Bất lực		
Các rối loạn chung và tại nơi điều trị	Mệt mỏi, phù nề			

Những 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, lú lẫn, lạnh/tím tái đầu chi, hội chứng Raynaud, khô mắt và độc tính trên niêm mạc mắt kiểu practolol.

** Suy tim mạn tính*

Dữ liệu về tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân suy tim mạn tính có được 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, tổng số 449 bệnh nhân 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 dược (31,5%). Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo ở bệnh nhân dùng nebivolol là nhịp tim chậm và chóng mặt, cả hai triệu chứng xảy ra ở khoảng 11% bệnh nhân. Tần suất tương ứng ở nhóm dùng giả dược lần lượt là 2% và 7%.

Các phản ứng không mong muốn được báo cáo dưới 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 tư thế 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 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 sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí

** Triệu chứng:*

Chưa có những dữ liệu về quá liều đối với nebivolol.

Các triệu chứng quá liều với 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 cần được theo dõi chặt chẽ và được điều trị trong phòng chăm sóc đặc biệt. Nên kiểm tra mức đường huyết. Có thể ngăn chặn sự hấp thu của các phần còn lại của thuốc vẫn còn tồn tại trong dạ dày-ruột bằng cách rửa dạ dày, dùng than hoạt và thuốc nhuận tràng. Hô hấp nhân tạo có thể được yêu cầu. 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/ chất thay thế huyết tương và nếu cần thiết dùng catecholamin. Tác dụng của thuốc ức chế beta có thể bị giảm bớt bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm isoprenalin hydroclorid, bắt đầu với liều khoảng 5 µg/phút, hoặc dobutamin, bắt đầu với liều 2,5 µg/phút, cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn. Nếu vẫn chưa đạt được tác dụng mong muốn, có thể kết hợp isoprenalin với dopamin. Nếu vẫn chưa đạt yêu cầu, có thể xem xét tiêm tĩnh mạch glucagon 50-100 µg/kg. Nếu cần thiết, nên tiêm lặp lại trong vòng 1 giờ, sau đó nếu cần có thể truyền tĩnh mạch glucagon 70 µg/kg/giờ. Trong những trường hợp nhịp tim chậm quá mức đề kháng với điều trị, có thể dùng thêm 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. Sự liên quan về mặt lâm sàng của 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.

Trong một nghiên cứu về tỷ lệ tử vong – tỷ lệ bệnh tật, thử nghiệm có đối chứng với giả dược được thực hiện trên 2128 bệnh nhân ≥ 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 đáng kể thời gian dẫn đến tử vong hoặc nhập viện vì lý do tim mạch (chỉ tiêu chính để đánh giá hiệu quả) với tỉ lệ giảm nguy cơ tương đối là 14% (tỉ lệ giảm 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 tổng 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 hoạt tính giống giao cảm nội sinh.

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 sức bền.

Các bằng chứng lâm sàng và tiền lâm sàng sẵn có ở bệnh nhân cao 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 chóng sau khi uống. Sự 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 vỉ; 3 vỉ; 5 vỉ; 6 vỉ; 10 vỉ x 10 viên nén, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô thoáng, nhiệt độ không quá 30⁰C, 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 30 tháng 11 năm 2021

Người đại diện hợp pháp của doanh nghiệp *kt*



TỔNG GIÁM ĐỐC

Hoàng Ngọc Hoài Phong