

STALNEBI

(Viên nén không bao neбивolol hydroclorid)



Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén không bao chứa:

STALNEBI-2.5

Thành phần hoạt chất: Nebivolol (dưới dạng Nebivolol hydroclorid) 2,5 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose (PH 101), pregelatinised starch, mannitol, sunset yellow FCF, hypromellose, Sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose (PH 102), polysorbate 80, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesi stearate.

STALNEBI-5

Thành phần hoạt chất: Nebivolol (dưới dạng Nebivolol hydroclorid) 5 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose (PH 101), pregelatinised starch, mannitol, sunset yellow FCF, hypromellose, Sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose (PH 102), polysorbate 80, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesi stearate.

2. Dạng bào chế: Viên nén không bao.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén không bao, hình tròn, màu cam, vát cạnh, hai mặt phẳng và nhẵn.

3. Chỉ định

Tăng huyết áp

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

Suy tim mạn tính (CHF)

Điều trị suy tim mạn tính ổn định nhẹ đến vừa bên cạnh các điều trị tiêu chuẩn ở những bệnh nhân cao tuổi ≥ 70 tuổi.

4. Liều dùng – Cách dùng

Liều dùng

Tăng huyết áp

Người trưởng thành

Liều là 5 mg (1 viên 5 mg hoặc 2 viên 2,5 mg) mỗi ngày, nên uống cùng một thời điểm mỗi ngày.

Hiệu quả giảm huyết áp thể hiện sau 1 – 2 tuần điều trị. Đôi khi, hiệu quả tối ưu chỉ đạt được sau 4 tuần.

Kết hợp với các tác nhân chống tăng huyết áp khác

Các thuốc chẹn beta có thể được sử dụng đơn độc hoặc đồng thời với các tác nhân chống tăng huyết áp khác. Đến nay, hiệu quả chống tăng huyết áp bổ sung chỉ được ghi nhận khi neбивolol được sử dụng kết hợp với hydroclorothiazid 12,5 – 25 mg.

Bệnh nhân suy thận

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

Dữ liệu ở những bệnh nhân suy gan hoặc chức năng gan bị tổn hại là hạn chế. Do đó, chống chỉ định sử dụng nebivolol ở những bệnh nhân này.

Người cao tuổi

Ở những bệnh nhân lớn hơn 65 tuổi, liều khởi đầu được khuyến cáo là 2,5 mg/ngày. Nếu cần, liều mỗi ngày có thể được tăng lên 5 mg. Tuy nhiên, với kinh nghiệm còn hạn chế ở những bệnh nhân trên 75 tuổi, nên thận trọng và theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân này nên được.

Trẻ em

Không có dữ liệu có sẵn. Do đó không nên sử dụng nebivolol ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Suy tim mạn tính (CHF)

Điều trị suy tim mạn tính ổn định phải bắt đầu với liều được tăng dần cho đến khi đạt được liều duy trì tối ưu ở mỗi bệnh nhân.

Bệnh nhân nên là suy tim mạn tính ổn định mà không có suy tim cấp tính trong 6 tuần trước đó. Khuyến cáo bác sĩ điều trị nên có kinh nghiệm trong việc điều trị suy tim mạn tính.

Đối với những bệnh nhân sử dụng các thuốc điều trị tim mạch bao gồm các thuốc lợi tiểu và/hoặc digoxin và/hoặc thuốc ức chế ACE và/hoặc thuốc đối kháng angiotensin II, liều của các thuốc này nên được ổn định trong 2 tuần trước khi bắt đầu điều trị với nebivolol.

Tăng liều nên được thực hiện theo từng bước sau trong thời gian 1 - 2 tuần dựa vào khả năng dung nạp của bệnh nhân:

1,25 mg nebivolol tăng đến 2,5 mg nebivolol 1 lần/ngày sau đó 5 mg 1 lần/ngày và sau đó 10 mg 1 lần/ngày.

Liều tối đa được khuyến cáo là 10 mg nebivolol 1 lần/ngày

Nên bắt đầu điều trị và tăng liều dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa trong khoảng thời gian ít nhất 2 giờ để đảm bảo rằng tình trạng lâm sàng (đặc biệt là huyết áp, nhịp tim, các rối loạn dẫn truyền, các dấu hiệu xấu đi của suy tim) duy trì ổn định.

Sự xuất hiện của các tác dụng không mong muốn có thể ngăn các bệnh nhân điều trị với liều tối đa được khuyến cáo. Nếu cần, liều đã đạt được cũng có thể được giảm từng bước và sử dụng lại khi thích hợp.

Trong giai đoạn đánh giá liều, trường hợp suy tim nghiêm trọng hơn hoặc không dung nạp, khuyến cáo đầu tiên là giảm liều nebivolol hoặc ngừng thuốc ngay nếu cần (trong trường hợp hạ huyết áp nghiêm trọng, suy tim nghiêm trọng hơn với phù phổi cấp tính, shock tim, nhịp tim chậm có triệu chứng hoặc block nhĩ thất).

Điều trị suy tim mạn tính ổn định với nebivolol thường là điều trị kéo dài.

Điều trị với nebivolol được khuyến cáo không ngừng đột ngột do có thể dẫn đến tình trạng suy tim nghiêm trọng hơn tạm thời. Nếu cần ngừng điều trị, nên giảm dần nửa liều mỗi tuần.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình do tăng đến liều tối đa dung nạp được thực hiện trên từng bệnh nhân. Không có kinh nghiệm ở những bệnh nhân suy thận nghiêm trọng (nồng độ huyết thanh $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Do đó, không khuyến cáo sử dụng nebivolol ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Dữ liệu ở những bệnh nhân suy gan là hạn chế. Do đó, chống chỉ định sử dụng nebivolol ở những bệnh nhân này.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều do tăng đến liều tối đa dung nạp được thực hiện ở mỗi bệnh nhân.



Không có nghiên cứu được thực hiện ở trẻ em và thanh thiếu niên. Do đó, không khuyến cáo sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Cách dùng

Nên sử dụng với nhiều nước. Có thể uống cùng với bữa ăn. Sử dụng đường uống.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào
- Suy gan hoặc tổn hại chức năng gan
- Suy tim cấp tính, shock tim hoặc giai đoạn suy tim mất bù cần điều trị thuốc vận mạch đường tĩnh mạch.

Ngoài ra, cũng như các tác nhân chẹn beta khác, nebivolol chống chỉ định ở:

- Hội chứng nút xoang, bao gồm block nút xoang nhĩ
- Block tim độ 2 hoặc 3 (không có máy tạo nhịp)
- Tiền sử co thắt phế quản và hen phế quản
- U tủy thượng thận không được điều trị
- Toan chuyển hóa
- Nhịp tim chậm (nhịp tim < 60 nhịp/phút trước khi bắt đầu điều trị)
- Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg)
- Rối loạn tuần hoàn ngoại biên nghiêm trọng.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Các cảnh báo và thận trọng sau áp dụng chung cho tất cả các thuốc đối vận beta-adrenergic.

Gây mê

Sử dụng các thuốc chẹn beta làm giảm nguy cơ rối loạn nhịp tim trong khi chuẩn bị gây mê và đặt nội khí quản. Nếu phải ngừng thuốc chẹn beta để chuẩn bị cho phẫu thuật thì phải ngừng ít nhất 24 giờ.

Nên thận trọng đối với một số thuốc gây mê có thể gây suy cơ tim. Bệnh nhân có thể được bảo vệ chống lại các phản ứng thần kinh phó giao cảm bằng cách tiêm tĩnh mạch atropin.

Tim mạch

Nhìn chung, không nên sử dụng các thuốc đối vận beta adrenergic ở những bệnh nhân suy tim sung huyết (CHF) chưa được điều trị, trừ khi tình trạng của họ đã được ổn định.

Ở những bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ, điều trị với thuốc đối vận beta adrenergic nên ngừng từ từ ví dụ trong 1 – 2 tuần. Nếu cần, nên bắt đầu điều trị thay thế ở cùng thời điểm, để ngăn ngừa tăng đau thắt ngực.

Các thuốc đối vận beta adrenergic có thể cảm ứng nhịp tim chậm; nên giảm liều nếu tốc độ mạch giảm dưới 50 - 55 nhịp/phút khi nghỉ ngơi và/hoặc bệnh nhân có những triệu chứng cho thấy nhịp tim chậm.

Các thuốc đối vận beta adrenergic nên được sử dụng thận trọng

- Ở những bệnh nhân rối loạn tuần hoàn ngoại biên (bệnh Raynaud hoặc hội chứng kẹp khiêng cách hồi) do tăng nặng thêm các rối loạn này
- Ở những bệnh nhân block tim độ 1, do ảnh hưởng âm tính của các thuốc chẹn beta đến thời gian dẫn truyền
- Ở những bệnh nhân đau thắt ngực Prinzmetal do không đối kháng thụ thể alpha gián tiếp gây co động mạch vành: thuốc đối vận beta adrenergic có thể làm tăng số lượng và thời gian các cơn đau thắt ngực.

Không khuyến cáo kết hợp nebivolol với các thuốc đối vận kênh calci nhóm verapamil hoặc



diazem, với các hoạt chất chống loạn nhịp nhóm I và với các hoạt chất chống tăng huyết áp tác động trung ương.

Chuyển hóa/nội tiết

Nebivolol không ảnh hưởng đến nồng độ glucose ở những bệnh nhân đái tháo đường. Tuy nhiên, nên thận trọng ở những bệnh nhân đái tháo đường, do nebivolol có thể che lấp các triệu chứng tăng đường huyết nhất định (nhịp tim nhanh, đánh trống ngực).

Các thuốc chẹn beta adrenergic có thể che lấp các triệu chứng nhịp tim nhanh ở bệnh cường giáp. Ngừng đột ngột có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng.

Hô hấp

Ở những bệnh nhân rối loạn phổi tắc nghẽn mạn tính, nên sử dụng thận trọng các thuốc đối kháng beta adrenergic vì có thể làm tăng thêm sự co thắt đường thở.

Khác

Bệnh nhân có tiền sử bệnh vảy nến nên sử dụng các thuốc đối vận beta adrenergic chỉ sau khi xem xét thận trọng.

Các thuốc đối vận beta adrenergic 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 suy tim mạn tính với nebivolol. Không được ngừng thuốc đột ngột trừ khi có chỉ định rõ ràng.

Thuốc này có chứa lactose. Không nên dùng thuốc này cho những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

7. 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 hại đối với thai kỳ và/hoặc thai nhi/trẻ sơ sinh. Nhìn chung, các thuốc ức chế beta adrenergic làm giảm lưu lượng tuần hoàn qua nhau thai, làm bào thai kém phát triển, thai chết lưu, sảy thai hoặc chuyển dạ sớm. Các tác dụng không mong muốn khác (như hạ glucose máu 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 adrenergic 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 thật sự cần thiết. Nếu việc điều trị với nebivolol là cần thiết thì phải theo dõi sát lưu lượng máu đến tử cung - nhau thai và sự phát triển của bào thai. Trong trường hợp có các ảnh hưởng có hại cho thai kỳ hoặc thai nhi, nên cân nhắc điều trị thay thế. Trẻ sơ sinh phải được theo dõi chặt chẽ. Các triệu chứng của hạ glucose máu 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 vào sữa. Chưa biết liệu thuốc có được tiết vào sữa ở người 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 thuốc bài tiết vào sữa mẹ mặc dù với những mức độ khác nhau. Do đó, khuyến cáo không cho trẻ bú mẹ khi đang sử dụng nebivolol.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các nghiên cứu dược lực học cho thấy nebivolol 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.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc



Tương tác

Các tương tác dược lực học

Các tương tác sau là chung cho các thuốc đối vận beta adrenergic.

Các phối hợp không được khuyến cáo

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 loại verapamil/diltiazem: làm 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 block nhĩ - thất.

Các thuốc hạ huyết áp tác dụng lên trung tâm (clonidin, guanfacin, moxonidin, methyldopa, rilmenidin): sử dụng đồng thời với các thuốc hạ huyết áp tác dụng lên trung tâm có thể làm trầm trọng hơn tình trạng suy tim do làm giảm trương lực của thần kinh giao cảm trung tâm (giảm nhịp tim và cung lượng tim, giãn mạch máu). Ngừng thuốc đột ngột, đặc biệt nếu trước đó đã ngừng sử dụng các thuốc 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 đối vận beta adrenergic và các thuốc gây mê có thể làm giảm tim nhanh phản xạ và tăng nguy cơ hạ huyết áp. Như khuyến cáo chung, tránh ngừng đột ngột các thuốc ức chế beta. Nên thông báo cho bác sỹ gây mê biết bệnh nhân đang sử dụng nebivolol.

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

Baclofen (thuốc chống co thắt), amifostin (hỗ trợ điều trị ung thư): dùng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp, do đó liều của thuốc chống tăng huyết áp cần được điều chỉnh phù hợp.

Các phối hợp nên cân nhắc

Các glycosid tim: dùng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất. Các nghiên cứu lâm sàng với nebivolol không thấy bất cứ tương tác thuốc nào. 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 không thể loại trừ 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 huyết 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 đối vận beta. Các thuốc beta adrenergic 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 block tim).

Các tương tác dược động học

Vận 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 chậm nhịp tim quá mức và các tác dụng không mong muốn khác.

Dùng 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 dùng nebivolol trong bữa ăn, và dùng thuốc kháng acid giữa các bữa ăn, hai loại thuốc này có thể dùng cùng nhau.

Phối hợp nebivolol với nocardipin 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 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.

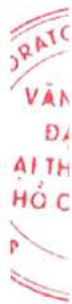
10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê riêng biệt cho tăng huyết áp và suy tim mạn tính do sự khác biệt về các bệnh lý nền.

Tăng huyết áp

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo, trong hầu hết các trường hợp có mức độ từ nhẹ đến vừa, được liệt kê bên dưới, phân loại theo hệ cơ quan và theo tần suất.

Hệ cơ quan	Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100)	Rất hiếm gặp (< 1/10.000)	Chưa biết
Rối loạn hệ miễn dịch				Phù mạch thần kinh, quá mẫn
Rối loạn tâm thần		Ác mộng, trầm cảm		
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, chóng mặt, dị cảm		Ngất	
Rối loạn mắt		Suy giảm thị giác		
Rối loạn tim		Nhịp tim chậm, suy tim, chậm nhĩ thất/block nhĩ thất		
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp, (tăng) chứng khập khiễng cách hồi		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Co thắt phế quản		
Rối loạn dạ dày ruột	Táo bón, buồn nôn, tiêu chảy	Khó tiêu, đầy hơi, buồn nôn		



Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa, ban đỏ	Bệnh vẩy nến nghiêm trọng hơn	Nổi mào đay
Rối loạn hệ sinh sản và vú		Bất lực		
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Mệt mỏi, phù			

Các tác dụng không mong muốn sau cũng đã được báo cáo với một số thuốc đối vận beta adrenergic: ảo giác, rối loạn tâm thần, hoang mang, lạnh/tím tái đầu chi, hiện tượng Raynaud, khô mắt và độc tính trên niêm mạc mắt thuộc loại practolol.

Suy tim

Dữ liệu các tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân CHF là có sẵn từ 1 thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát giả được từ 1067 bệnh nhân sử dụng nebivolol và 1061 bệnh nhân sử dụng giả dược. Trong nghiên cứu này, tổng cộng 449 bệnh nhân sử dụng nebivolol (42,1%) đã báo cáo ít nhất các tác dụng không mong muốn có thể liên quan đến nguyên nhân so với 334 bệnh nhân sử dụng giả dược (31,5%). Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất ở những bệnh nhân sử dụng nebivolol là nhịp tim chậm và chóng mặt, đều xảy ra ở khoảng 11% bệnh nhân. Tần suất tương ứng trong những bệnh nhân sử dụng giả dược là 2% và 7%.

Các tỷ lệ sau đã được báo cáo cho những tác dụng không mong muốn (ít nhất là có thể liên quan đến thuốc) được xem là đặc biệt liên quan đến 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 được báo cáo ở 1,6% bệnh nhân dùng nebivolol so với 0,8% bệnh nhân dùng giả dược.
- Block nhĩ thất độ 1 được báo cáo 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.

11. Quá liều và cách xử trí

Không có dữ liệu quá liều có sẵn đối với nebivolol.

Triệu chứng

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

Điều trị

Trong trường hợp quá liều hoặc quá mẫn, bệnh nhân phải được theo dõi 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 chặn bằng cách rửa dạ dày và uống than hoạt hoặc thuốc nhuận tràng. Hô hấp nhân tạo đôi khi có thể cần thiết. Nhịp tim chậm hoặc phản ứng phó giao cảm quá mức có thể được điều trị bằng cách dùng atropin hoặc methylatropin. Hạ huyết áp và sốc có thể xử trí bằng cách truyền huyết tương/hoặc các dung dịch thay thế huyết tương và nếu cần thiết, có thể dùng các catecholamin. Tác dụng của các thuốc ức chế beta có thể được đối kháng bằng cách truyền tĩnh mạch chậm isoprenalin hydroclorid, bắt đầu



với liều khoảng 5 µg/phút, hoặc dobutamin, bắt đầu với liều khoảng 2,5 µg/phút, cho đến khi đạt được tác dụng yêu cầu. Trong một số trường hợp isoprenalin có thể được sử dụng cùng với dopamin. Nếu vẫn chưa đạt được tác dụng yêu cầu, có thể dùng phối hợp isoprenalin với dopamin. Nếu vẫn chưa đạt được hiệu quả mong muốn thì có thể cân nhắc tiêm tĩnh mạch glucagon với liều 50-100 µg/kg. Nếu cần, tiêm nhắc lại trong vòng 1 giờ, sau đó, nếu cần có thể truyền tĩnh mạch glucagon 70 µg/kg/giờ. Trong một số hiếm các trường hợp nhịp tim chậm kháng trị, có thể đặt máy tạo nhịp tim.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn beta, chọn lọc.

Mã ATC: C07AB12

Cơ chế tác động

Nebivolol là hỗn hợp của hai loại đồng phân quang học, SRRR-nebivolol (hoặc d-nebivolol) và RSSS-nebivolol (hoặc l-nebivolol). Thuốc kết hợp 2 tác dụng dược lý:

- Là một thuốc đối vận thụ thể beta cạnh tranh và chọn lọc: Tác dụng này là do đồng phân SRRR (đồng phân d)

- Có đặc tính giãn mạch nhẹ do tương tác với con đường L-arginin/nitric oxid.

Các liều đơn và lặp lại của nebivolol làm giảm nhịp tim và huyết áp lúc nghỉ và trong khi vận động ở cả những đối tượng bình thường và bệnh nhân tăng huyết áp. Tác dụng chống tăng huyết áp được duy trì trong khi điều trị mạn tính.

Ở những liều điều trị, nebivolol không có sự đối kháng alpha adrenergic.

Trong khi điều trị cấp tính và mạn tính với nebivolol ở những bệnh nhân tăng huyết áp đối kháng mạch máu toàn thân giảm. Mặc dù nhịp tim giảm, giảm cung lượng tim trong khi nghỉ và trong khi vận động có thể bị hạn chế do tăng thể tích nhát bóp. Chưa thiết lập được hoàn chỉnh sự liên quan trên lâm sàng của những khác biệt về huyết động này được so sánh với các thuốc đối vận beta 1 khác.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp, nebivolol làm tăng đáp ứng mạch máu qua trung gian NO với acetylcholin (ACh) và giảm ở những bệnh nhân rối loạn nội mô.

Trong một thử nghiệm có kiểm soát giả dược về tỷ lệ tử vong - tỷ lệ bệnh tật được thực hiện ở 2128 bệnh nhân ≥ 70 tuổi (trung bình 75,2 tuổi) 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 sau: LVEF ít hơn 35% ở 56% bệnh nhân, LVEF từ 35% đến 45% ở 25% bệnh nhân và LVEF lớn hơn 45% ở 19% bệnh nhân) trong thời gian trung bình 20 tháng, nebivolol, lựa chọn điều trị đầu tay tiêu chuẩn, đã kéo dài đáng kể thời gian tử vong và nhập viện đối với các nguyên nhân tim mạch (điểm cuối chính cho hiệu quả) với sự giảm nguy cơ tương đối 14% (giảm tuyệt đối: 4,2%). Sự giảm nguy cơ này phát triển sau 6 tháng điều trị và được duy trì trong khi điều trị (thời gian trung bình: 18 tháng). Hiệu quả của nebivolol là không phụ thuộc vào tuổi tác, giới tính hoặc phân suất tống máu thất trái của dân số trong nghiên cứu. Lợi ích trên tất cả các nguyên nhân gây tử vong không đạt được ý nghĩa thống kê so với giả dược (giảm tuyệt đối: 2,3%).

Giảm đột tử đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị với nebivolol (4,1% so với 6,6%, giảm tương đối 38%).

Các kinh nghiệm trên động vật *in vitro* và *in vivo* đã cho thấy nebivolol không có hoạt tính giao cảm nội tại.

Các kinh nghiệm trên động vật *in vitro* và *in vivo* đã cho thấy ở những liều dược lý của nebivolol không có tác động đến sự ổn định màng.

Ở những tình nguyện viên khỏe mạnh, nebivolol không có ảnh hưởng đáng kể đến khả năng

vấn dụng tới da hoặc sức bền.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Cả hai đồng phân của nebivolol đều được hấp thu nhanh sau khi uống. Sự hấp thu của nebivolol không bị ảnh hưởng bởi thức ăn; nebivolol có thể được sử dụng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

Trong huyết tương, cả hai đồng phân của nebivolol đều chủ yếu gắn với albumin.

Gắn kết protein huyết tương là 98,1% đối với SRRR-nebivolol và 97,9% đối với RSSS-nebivolol.

Chuyển hóa

Nebivolol được chuyển hóa rộng rãi, một phần thành các 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. Sự chuyển hóa nebivolol qua hydroxyl hóa vòng thơm bởi CYP2D6 phụ thuộc vào sự đa hình oxy hóa của gen. 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. Ở giai đoạn ổn định và ở những mức liều tương tự nhau, nồng độ đỉnh huyết tương của nebivolol không bị chuyển hóa là cao hơn khoảng 23 lần ở những người chuyển hóa chậm so với những người chuyển hóa nhanh. Khi xem xét thuốc không bị chuyển hóa cùng với các chất chuyển hóa có hoạt tính, sự khác biệt về nồng độ đỉnh huyết thanh là 1,3 đến 1,4 lần. Do sự thay đổi về tỷ lệ chuyển hóa, liều nebivolol phải luôn được điều chỉnh theo yêu cầu của từng bệnh nhân; do đó cần phải giảm liều ở những người chuyển hóa chậm.

Ở những người chuyển hóa nhanh, thời gian bán thải của các đồng phân nebivolol trung bình là 10 giờ. Ở những người chuyển hóa chậm, lâu hơn 3 – 5 giờ. Ở những người chuyển hóa nhanh, nồng độ huyết tương của đồng phân RSSS là hơi cao hơn so với đồng phân SRRR. Ở những người chuyển hóa chậm, sự khác biệt này là lớn hơn. Ở những người chuyển hóa chậm, thời gian bán thải của các chất chuyển hóa hydroxy của cả hai đồng phân trung bình là 24 giờ và khoảng gấp đôi ở những người chuyển hóa chậm.

Nồng độ huyết tương ở giai đoạn ổn định ở đa số đối tượng (những người chuyển hóa nhanh) đạt được trong 24 giờ đối với nebivolol và trong vòng vài ngày đối với các chất chuyển hóa hydroxy.

Nồng độ huyết tương là tỷ lệ với liều từ 1 đến 30 mg. Dược động học của nebivolol không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác.

Thải trừ

Một tuần sau khi sử dụng, 38% liều được đào thải trong nước tiểu và 48% trong phân. Sự đào thải qua nước tiểu của nebivolol không chuyển hóa là ít hơn 0,5% liều.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản: Ở nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

M/s STALLION LABORATORIES PVT. LTD.

Plot No. C1B-305, 2, 3, 4 & 5, G.I.D.C., Kerala (Bavla) Dist.: Ahmedabad, Gujarat State, Ấn Độ.

