Rx NEBILET®

Để thuốc xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. TÊN THUỐC
NEBILET®

2. THÀNH PHẦN
Mỗi viên nén chứa 5 mg nebivolol (dạng nebivolol hydrochlorid)
2,5 mg SRRR-nebivolol (hoặc d-nebivolol) và 2,5 mg SSSS-nebivolol (hoặc l-nebivolol)

Tá dược: đã biết tác dụng: mỗi viên nén chứa 141,75 mg lactose monohydrate (xem mục 4.4 và 6.1)

Danh mục tá dược: đầy đủ: xem mục 6.1

3. DẠNG BÀO CHẾ
Viên nén trắng, tròn, hai mặt lồi, có đục đánh ở giữa viên. Viên thuốc có thể chia được thành 4 phần đều nhau.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị
Tăng huyết áp
Điều trị tăng huyết áp vô căn.

Suy tim mãn tính (CHF)
Phối hợp với điều trị chuẩn để điều trị suy tim mạn tính ổn định mức độ vừa hoặc trung bình ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 70 tuổi).

4.2. Liều lượng và cách dùng
Liều lượng
Tăng huyết áp

Người trưởng thành
Dùng 1 viên/ngày (5 mg), tốt nhất là uống vào cùng một thời gian mỗi ngày.
Tác dụng hạ huyết áp sẽ thấy rõ rệt sau 1 – 2 tuần điều trị. Đối khi, hiệu quả tối đa chỉ đạt được sau 4 tuần.

Phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác:
Các thuốc ức chế beta có thể được sử dụng đơn thuần hay phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Cho đến nay, hiệu quả hạ huyết áp được tăng cường khi Nebilet 5 mg được phối hợp với hydrochlorothiazide 12,5 – 25 mg.

Bệnh nhân suy thận
Đối với những bệnh nhân suy thận, liều khởi đầu để nghị là 2,5 mg/ngày. Nếu cần thiết, có thể tăng liều lên đến 5 mg/ngày.

Bệnh nhân suy gan
Dữ liệu đối với những bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc suy gan còn hạn chế. Do đó, chống chỉ định dùng Nebilet cho những bệnh nhân này.

Người cao tuổi
Ở những bệnh nhân trên 65 tuổi, liều khởi đầu đề nghị là 2,5 mg/ngày. Nếu cần thiết có thể tăng liều lên đến 5 mg. Tuy nhiên, tỉ số kinh nghiệm về việc dùng 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
Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của Nebilet trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Do đó, không để nghị dùng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên.

Suy tim mạn tính
Để điều trị suy tim mạn tính ổn định, phải tăng liều từ từ cho đến khi đạt được liều tối ưu đối với từng bệnh nhân.

Bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định là những bệnh nhân không bị các cơn suy tim cấp vậy và trong vòng 6 tuần trước đó. Bác sĩ điều trị phải là người có kinh nghiệm trong điều trị bệnh suy tim mạn tính.

Đối với các bệnh nhân đang dùng các thuốc điều trị bệnh tim mạch hoạt giảm các thuốc lợi tiểu và/hoặc digoxin và/hoặc thuốc ức chế men ACE và/hoặc các thuốc đối kháng angiotensin II, nên dùng trì độ thuốc liều đang của các thuốc này trong 2 tuần trước khi bắt đầu điều trị với Nebilet.

Điều chỉnh liều tăng dần nên được tiến hành theo từng bước sau, với khoảng cách giữa các lần tăng liều là 1 - 2 tuần tuỳ theo đáp ứng của bệnh nhân:
1,25 mg nebivolol, tăng lên 2,5 mg nebivolol dùng 1 lần/ngày, sau đó là 5 mg x 1 lần/ngày, sau đó là 10 mg x 1 lần/ngày.

Liều tối đa là 10 mg x 1 lần/ngày.
Khi bắt đầu điều trị và mỗi lần tăng liều nên được giám sát chặt chẽ bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong ít nhất 2 giờ để theo dõi bao gồm các trường hợp tăng liều tấn đa định (sự thể là huyết áp, nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, chẩn biểu của bệnh suy tim nhưng hơn).

Sự xuất hiện của các tác dụng phụ không mong muốn có thể làm cho các bệnh nhân không thể được điều trị với liều tối đa. Nếu cần thiết, liều tối đa cũng có thể giảm từng bước và dùng lại liều phù hợp.

Trong quá trình điều chỉnh liều, nếu bệnh suy tim trầm trọng hơn hoặc bệnh nhân không dung nạp thuốc, điều trên là phải giảm liều nebivolol hoặc dừng thuốc ngay lập tức nếu cần thiết (trong trường hợp hạ huyết áp nặng, bệnh suy tim trầm trọng hơn kèm theo phù phổi cấp, sốc tim, nhịp tim chậm triệu chứng, block nhĩ thất).

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

Không được ngừng điều trị nebivolol đột ngột vì có thể dẫn đến tình trạng suy tim trầm trọng hơn. Nếu việc ngừng thuốc là cần thiết, nên giảm mức liều từ từ từng tuần.

Bệnh nhân suy thận
Không cần điều chỉnh liều với bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình vì việc tăng liều liều tối đa được điều chỉnh theo từng bệnh nhân. Chưa có kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân suy thận nặng (creatinin huyết thanh ≥ 250 µmol/L). Do đó, không nên dùng nebivolol cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan
Dữ liệu đối với bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Do đó chống chỉ định dùng Nebilet cho những bệnh nhân này.

Người cao tuổi
Không cần điều chỉnh liều vì liều tối đa dùng nạp được đề được điều chỉnh cho từng bệnh nhân.

Trẻ em
Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của Nebilet trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Do đó, không để nghị dùng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên.

Cách dùng
Thuốc dùng đường uống
Thuốc có thể uống trong bữa ăn.

4.3. Chống chỉ định
- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ tá dược nào được liệt kê ở mục 6.1
- Suy tim hoặc rối loạn chức năng gan.
- Suy tim cấp, sốc tim, hoặc suy tim mất bù trong đợt phải dùng các thuốc làm co cơ tim tiêm tĩnh mạch.

Người tu, cũng giống như các thuốc ức chế beta khác, chống chỉ định dùng Nebilet trong các trường hợp:
- Hội chứng suy nút xoang, bao gồm cả block xoang nhĩ.
- Block tim độ 2 và độ 3 (mà chưa đặt máy tạo nhịp).
- Tiền sử có nhồi máu cơ tim.
- Bệnh nhân bị u tế bào ưa crôm chưa được điều trị.
- Nhiễm toan chuyển hoá.
- Nhịp tim chậm (nhịp tim < 60 bpm trước khi bắt đầu điều trị)
- Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).
- Bệnh mạch máu ngoại biên nặng.

4.4. Thận trọng và cảnh báo trước khi dùng
Xem thêm mục 4.8. Các tác dụng phụ không mong muốn
Các thận trọng và cảnh báo sau đây được áp dụng cho tất cả các thuốc ức chế beta nói chung:

Giảm mẫn
Tiếp tục điều trị bằng các thuốc ức chế beta làm giảm nguy cơ loạn nhịp tim trong khi gây mê và dẫn lưu nội khí quản. Nên ngừng dùng các thuốc ức chế beta trước khi phẫu thuật để nên ngừng ít nhất 24 h trước đó.

Phản thân trong khi dùng một số thuốc gây mê vì có thể gây giảm sức bẹp 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 khi tình trạng suy tim đã được ổn định.

Đối với những bệnh nhân bị thiếu máu 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.

Nên dùng các thuốc ức chế beta với các thận trọng sau.
Ở những bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên (Bệnh hoặc Hội chứng Raynaud's, Khập khiễng cách hồi), vì các rối loạn này có thể trầm trọng hơn.

Ở những bệnh nhân bị block nhĩ thất 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.

Nên thông tin 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 tên trung không không không các, chi tiết hơn xin xem mục 4.5.

Chuyển hoá/Nội tiết
Nebilet 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 chế thấy 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.

Dị ứng
Ở những bệnh nhân bị bệnh phản ứng nghiêm trọng, có thể sử dụng các thuốc ức chế beta nhưng phản thân trong vì có thể tăng cơ thể dưỡng hội hấp.

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 nebivolol. Về cách dùng xin xem thêm mục 4.2. Không được điều độ ngắt dùng thuốc trừ khi có chỉ định rõ ràng. Để biết thêm thông tin xin xem mục 4.2.

Thuốc này có chứa lactose. Các bệnh nhân có vấn đề dung nạp galactose di truyền (bẩm gặp), thiếu hụt men Lapp-lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

4.5. Tương tác với các thuốc khác hoặc các dạng tương tác khác
Tương tác dược lực học
Các tương tác sau đây được áp dụng cho các thuốc ức chế beta nói chung.

Các phối hợp không được để nghị:
Các thuốc chống loạn nhịp nhóm I (*quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flecainide, disopyramide, lidocaine, mexiletine, propafenone*): tác dụng làm chậm thời gian dẫn truyền nội nhĩ và giảm sức co bóp của cơ tim (xem mục 4.4).

Các thuốc ức chế kênh calci loại verapamil/diltiazem: giảm sức co bóp cơ tim và tác chế sự dẫn truyền nội nhĩ. 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 (xem mục 4.4)

Các thuốc hạ huyết áp tác dụng lên trung ương (*clonidine, guanfacine, moxonidine, methyldopa, rilmenidine*): việc phối hợp có thể dùng đồng thời với các thuốc hạ huyết áp tác dụng lên trung ương có thể làm trầm trọng hơn tình trạng suy tim do làm giảm trương lực của thần kinh giao cảm trung ương (giảm nhịp tim và cung lượng tim, giãn mạch máu) (xem mục 4.4), ngừng thuốc đột ngột, đặc biệt nếu trước đó để ngừng sử dụng các 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 (Amiodarone): có thể tính hưởng đến thời gian dẫn truyền nội nhĩ.

Thuốc gây mê: sodium halogen hoá dễ bay hơi: sử dụng đồng thời các thuốc ức chế beta và các thuốc gây mê có thể làm giảm nhịp tim nhanh phản xạ và tăng nguy cơ hạ huyết áp (xem mục 4.4). Theo nguyên lý chung, tránh dùng đột ngột các thuốc ức chế beta. Nên thông báo cho bác sĩ gây mê biết bệnh nhân đang dùng thuốc Nebilet.

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

Baclofen (thuốc giãn cơ), *amifostine* (thuốc điều trị bổ trợ chống ung thư): dùng đồng thời với thuốc điều trị tăng huyết áp gây tăng tác dụng hạ huyết áp, do đó nên điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp.

Các phối hợp nên cân nhắc
Các glycosides tim (tim): dùng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nội nhĩ. 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 dược động học của digoxin.

Thuốc ức chế kênh calci nhóm dihydropyridine (amlodipine, felodipine, isradipine, nifedipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine): việc sử dụng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và 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 tetracyclique và loại phenothiazine): dùng đồng thời có thể làm tăng tác dụng hạ áp của các thuốc ức chế beta (tác dụng hiệp đồng).

Thuốc chống cơn kháng axetocol (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 beta. Các thuốc ức chế beta 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
Vì chuyển hoá của nebivolol liên quan đến isoenzym CYP2D6, do đó, việc dùng thuốc đồng thời với các thuốc ức chế enzyme này, đặc biệt là paroxetine, fluoxetine, thioridazine và quinidine có thể làm tăng nồng độ nebivolol trong huyết tương, làm tăng nguy cơ nhịp tim chậm quá mức và các tác dụng phụ không mong muốn khác.

Dùng phối hợp đồng thời nebivolol với cimetidine làm tăng nồng độ nebivolol trong huyết tương nhưng không làm thay đổi hiệu quả trên làm sàng. Dùng đồng thời với ranitidine không ảnh hưởng đến dược động học của nebivolol. Mười là uống Nebilet trong bữa ăn, hoặc có dùng thuốc không acid giữa các bữa ăn, hai loại thuốc này có thể dùng cùng nhau.

Phối hợp nebivolol với rifampicine làm tăng nhẹ nồng độ của cả hai thuốc trong huyết tương nhưng không làm thay đổi hiệu quả làm sàng. Dùng thuốc cùng với rượu, furosemide hoặc hydrochlorothiazide không làm ảnh hưởng đến dược động học của nebivolol. Nebivolol không có ảnh hưởng đến dược động học và dược lý học của warfarin.

4.6. Phụ nữ có thai và cho con bú
Sử dụng cho 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 hạn thai kém phát triển, thai chết lưu, sẩy thai hoặc chuyển dạ sớm. Các tác dụng phụ không mong muốn khác (có thể là 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 được 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 chỉ 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.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú
Các nghiên cứu trên động vật cho thấy nebivolol hài tiết được qua sữa. Trên người, chưa biết liệu thuốc này có hài tiết vào sữa mẹ của người mẹ hay không. Hầu hết các thuốc ức chế beta, đặc biệt là các chất phân tan trong mỡ như nebivolol và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó hài tiết vào sữa mẹ mức độ với những mức độ khác nhau. Do đó, không cho trẻ bú mẹ khi đang dùng nebivolol.

4.7. Tác dụng lên khả năng lái xe và 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 lý học cho thấy Nebilet 5 mg không ảnh hưởng đến chức năng làm 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

4.8. Tác dụng không mong muốn khác
Các tác dụng không mong muốn khác được liệt kê dưới đây là được lập với tác dụng hạ huyết áp và suy tim mạn tính vì có sự khác nhau về tính trạng bệnh lý kèm theo.

Tăng huyết áp
Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo, bao hồi các trường hợp ít nhìn thấy trong bảng, được liệt kê ở trong dưới đây, được phân loại theo các hệ cơ quan trong cơ thể và theo tần tự tần suất.

HỆ THỐNG CƠ QUAN	Phổ biến (≥ 1/100, < 1/10)	Không phổ biến (≥ 1/1.000 - < 1/100)	Rất hiếm (≤ 1/10.000)	Chưa rõ
Rối loạn hệ miễn dịch				Phù mạch/mề đay, 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, block nhĩ thất, chậm dẫn truyền nội nhĩ		
Rối loạn mạch		hạ huyết áp (tăng khập không cách bệt) có thể phế quản		
Rối loạn ngực, trung thất, hệ hô hấp	khó thở			
Rối loạn tiêu hoá	táo bón, buồn nôn, tiêu chảy	khó tiêu, đầy hơi, nôn mửa		
Rối loạn da và mô dưới da		ngứa, phát ban, ban đỏ	bệnh vảy nến nặng thêm	mày đay
Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản		bất lực		
Các rối loạn chung	mệt mỏi, phù			

Các phản ứng không mong muốn sau đây cũng được báo cáo với một số thuốc ức chế beta: ác giác, rối loạn tâm thần, lẫn lộn, lamb/tim tai đầu chi, bệt chứng Raynaud, khô miệng, đôi khi viêm miệm mạc nhất kiểu pemphigoid.

Suy tim mạn tính
Các dữ liệu về tác dụng không mong muốn đối với những bệnh nhân suy tim được thống kê 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, 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 (31,2%). Các tác dụng không mong muốn chủ yếu ở các bệnh nhân dùng nebivolol là nhịp tim chậm và hoa mắt, xảy ra ở khoảng 11% bệnh nhân. Tần suất tương ứng với nhóm dùng giả dược là khoảng 2% và 7%.

Tỉ lệ bỏ cuộc khi dùng không mong muốn được liệt kê sau đây (sau khi xảng 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 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 được báo cáo ở 1,6% bệnh nhân dùng nebivolol so với 0,8% bệnh nhân dùng giả dược.
- Bloc nhĩ-thất độ I được báo cáo ở 1,4% bệnh nhân dùng nebivolol so với 0,9% bệnh nhân dùng giả dược.
- Phù chi được được báo cáo ở 1,0% bệnh nhân dùng nebivolol so với 0,2% bệnh nhân dùng giả dược.

Đặc các trường hợp ngắn ngừa phản ứng có hại
Việc báo cáo các trường hợp ngắn ngừa 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 ngừa ngắn phản ứng có hại nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

4.9. Quá liều
Không có dữ liệu về quá liều khi dùng Nebilet.

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

Điều trị
Trong trường hợp quá liều hoặc quá mẫn, bệnh nhân phải được giám sát chặt chẽ và được điều trị tại khoa tăm sóc tích cực. Nên kiểm tra nồng độ đường huyết. Sự hấp thu thuốc còn có thể bị trong dị dày có thể được ngăn lại được bằng cách rửa dạ dày và uống than hoạt hoặc thuốc nhuận tràng. Hô hấp nhân tạo đôi khi có thể được yêu cầu. Nhịp tim chậm hoặc phản ứng cường phế vị có thể điều trị được bằng cách dùng atropine hoặc methylatropine. Hạ huyết áp và shock có thể xử trí bằng cách truyền huyết tương hoặc các dung dịch thay thế huyết tương và nếu có thể dùng các catecholamine. Tác dụng của các thuốc ức chế beta có thể được đối kháng bằng cách truyền tĩnh mạch chậm isoprenaline hydrochloride, bắt đầu với liều không 2,5 µg/phút, cho đến khi đạt được tác dụng yêu cầu. Nếu vẫn chưa đạt được kiểm soát mong muốn thì có thể cần nhắc tiêm tĩnh mạch glucagon với liều 50 - 100 µg/kg. Nếu cần, tiêm nhắc lại trong vòng 1 h, sau đó, nếu cần có thể truyền tĩnh mạch glucagon 70 µg/kg/h. Trong một số hiếm các trường hợp nhịp tim chậm không tr, có thể dùng máy đặt máy tạo nhịp tim.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ
5.1. Đặc tính dược lực học
Nhóm dược lý liệu: Nhóm thuốc ức chế beta 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). Thuộc phối hợp hai tác dụng dược lý:
- Nó 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).
- Nó có đặc tính gây dãn mạch nhờ độ 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 kẻ alpha-adrenergic.

Trong quá trình điều trị ngắn và điều trị dài ngày với nebivolol cho bệnh nhân tăng huyết áp, không 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 làm sàng về sự khác nhau về huyết động học khi so với các chất đối kháng thụ thể beta 1 khác chưa được thiết lập đầy đủ.

Đối với bệnh nhân tăng huyết áp, nebivolol làm tăng đáp ứng cân mạch qua trung gian NO đối với acetylcholine mà thông số này thường giảm ở những bệnh nhân rối loạn chức năng nội mạch.

Vì ý tế tự vong và tỉ lệ bệnh tật, trong một thử nghiệm lâm sàng có so sánh với giả dược trên 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 ± 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 trung bình gian trung bình 20 tháng, nebivolol, thuốc chẹn tri liệu tố nhất, kèm dãi thêm giảm 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 được (giảm tỉ lệ tử vong huyết đối 2,2%).

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 dưới lý không có tính ức chế màng.

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

5.2. Đặc tính 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 hoá rộng rãi, phần lớn thành chất chuyển hoá hydroxy hoạt tính. Nebivolol được chuyển hoá thông qua hydroxyl hoá vòng no và vòng thơm, khử alkyl và glucuronide hoá, người ra, glucuronide của chất chuyển hoá hydroxyl cũng được hình thành. Chất chuyển hoá của nebivolol bằng cách hydroxyl hoá vòng thơm là enzyme CYP2D6 phụ thuộc vào hình thái cây hoa mang tính chất di truyền. Độ sinh khả dụng trung bình của nebivolol sau khi uống là 12% với các chất chuyển hoá nhanh và giảm như hoàn toàn với các chất chuyển hoá kém. Ở trạng thái ổn định và liều như nhau, nồng độ đỉnh trong huyết tương của nebivolol không biến đổi ở dạng chuyển hoá kém có nồng độ gấp khoảng 22 lần so với ở dạng chuyển hoá nhanh. Khi so sánh thuốc chưa chuyển hoá và chất chuyển hoá 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 hoá, liều lượng Nebilet hiệu liều được điều chỉnh cho từng bệnh nhân: những người chuyển hoá kém dùng liều bằng hai lần.

Với các chất chuyển hoá nhanh, thời gian bán hay thải trừ của các đồng phân nebivolol trung bình là 10 giờ. Với các chất chuyển hoá chậm, thời gian tế kéo dài gấp 3 – 5 lần. Khi chuyển hoá nhanh, nồng độ trong huyết tương của đồng phân RSSS cao hơn đồng phân SRRR một chút. Khi chuyển hoá chậm, sự khác biệt này sẽ lớn hơn. Khi chuyển hoá nhanh, thời gian bán hay thải trừ của các chất chuyển hoá hydroxyl của 2 dạng đồng phân trung bình là 24 giờ, và khi chuyển hóa chậm thì thời gian này kéo dài gấp 2 lần.

Ở bảo hết đã trạng nghiên cứu (dạng chuyển hóa nhanh) nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định trong vòng 24 giờ đối với nebivolol và khoảng vài ngày đối với chất chuyển hoá hydroxyl.

Nồng độ thuốc trong huyết tương tỉ lệ thuận với liều từ 1mg tới 30mg. 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 đồng thời trừ qua nước tiểu và 48% thải trừ qua phân. Nebivolol thải trừ qua nước tiểu ở dạng không chuyển hoá dưới < 0,5% liều dùng.

5.3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng
Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy nebivolol không có nguy cơ gây tác hại đặc biệt đối với người dựa trên các nghiên cứu quy ước về khả năng gây độc tính gen và khả năng gây ung thư.

6. CÁC ĐẶC TÍNH CỦA THUỐC
6.1. Danh mục tá dược
polysorbate 80
hypromellose
lactose monohydrate
maize starch
croscarmellose sodium
microcrystalline cellulose
colloidal anhydrous silica
magnesium stearate

6.2. Tính không tương kỵ
Chưa áp dụng

6.3. Hạn dùng
3 năm kể từ ngày sản xuất

6.4. Điều kiện bảo quản
Bảo quản dưới 30°C

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói
Thuốc được đóng trong vỉ PVC/aluminium
Hộp 1 vỉ x 14 viên, 2 vỉ x 14 viên

6.6. Lưu ý đặc biệt khi thải bỏ
Không có yêu cầu đặc biệt

7. CƠ SỞ SẢN XUẤT
SX bán thành phẩm
Berlin Chemie AG
Tempelhofer Weg 83, D-12347 Berlin – Đức

Đóng gói và xuất xưởng
Berlin Chemie AG
Address: Glienicker Weg 125 D-12489 Berlin – Đức

8. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

9. NGÀY DUYỆT NỘI DUNG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG: 04/2018

MENARINI
2018MKPA-0181-1