

Rx Thuốc kê đơn

Mibelel

Viên nén

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Thành phần được chất:** Nebivolol hydroclorid 5,45 mg (*tương đương nebivolol 5 mg*).
- Thành phần tá dược:** Lactose monohydrat, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể 101, HPMC 615, natri croscarmellose, silic dioxyd keo khan, magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nén
- Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt lõm, một mặt có khắc vạch chữ thập, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị tăng huyết áp vô căn.
- Điều trị suy tim mãn tính ổn định mức độ nhẹ tới trung bình ngoài những trị liệu diễn hình, đặc biệt ở người lớn tuổi (≥ 70 tuổi).

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều lượng

Điều trị tăng huyết áp

- Người lớn:** Liều thông thường 5 mg/ ngày. Hiệu quả hạ huyết áp có thể đạt được sau 1 – 2 tuần điều trị, đôi khi hiệu quả tối đa chỉ đạt được sau 4 tuần. Thuốc ức chế β có thể dùng riêng rẽ hoặc phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, hiệu quả hạ huyết áp đã được quan sát thấy khi phối hợp nebivolol 5 mg với hydrochlorothiazid 12,5 – 25 mg.
- Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:** Liều khởi đầu khuyên dùng là 2,5 mg/ ngày, nếu cần có thể tăng lên 5 mg/ ngày.
- Bệnh nhân suy giảm chức năng 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 MIBELET cho những bệnh nhân này.
- Người cao tuổi:** Bệnh nhân > 65 tuổi, liều khởi đầu khuyên dùng là 2,5 mg/ ngày, nếu cần có thể tăng lên 5 mg/ ngày. Tuy nhiên, kinh nghiệm dùng thuốc ở bệnh nhân > 75 tuổi còn hạn chế, do đó phải theo dõi chặt chẽ khi dùng thuốc.
- Trẻ em và thanh thiếu niên:** Do thiếu dữ liệu về sự an toàn và hiệu quả dùng thuốc nên nebivolol không được chỉ định cho trẻ dưới 18 tuổi.

Điều trị suy tim mãn tính

- Điều trị suy tim mãn tính ổn định, phải tăng liều từ từ cho đến khi đạt được liều tối ưu đối với từng bệnh nhân.
- Trước khi điều trị, bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định không có 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.
- Đối với các bệnh nhân đang dùng các thuốc điều trị bệnh tim mạch bao gồm các thuốc lợi tiểu và/ hoặc digoxin và/ hoặc thuốc ức chế men ACE và/ hoặc các thuốc đối kháng angiotensin II, nên được duy trì ổn định liều dùng của các thuốc này trong 2 tuần trước khi bắt đầu điều trị với nebivolol.
- Liều điều trị nên được tăng dần, với liều khởi đầu 1,25 mg/ ngày lên 2,5 mg/ ngày, 5 mg/ ngày, 10 mg/ ngày trong 1 – 2 tuần tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.
- Liều tối đa được khuyên dùng là 10 mg/ ngày.
- Khi bắt đầu điều trị và mỗi lần tăng liều nên được giám sát chặt chẽ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong ít nhất 2 giờ để đảm bảo rằng các trạng thái lâm sàng vẫn ổn định (cụ thể là huyết áp, nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, dấu hiệu của bệnh suy tim trầm trọng hơn).
- Sự xuất hiện của các tác dụng 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 từ từ và dùng lại liều phù hợp.
- Trong quá trình điều chỉnh liều, nếu bệnh suy tim trầm trọng hơn hoặc không dung nạp thuốc, đầu tiên là phải giảm liều nebivolol hoặc dừng thuốc ngay 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, block nhĩ thất).
- Điều trị suy tim mãn tính ổn định với nebivolol thường là điều trị dài ngày.
- Không được ngưng thuốc đột ngột vì có thể dẫn đến tình trạng suy tim trầm trọng hơn. Nếu việc ngừng thuốc là cần thiết, nên giảm liều từ từ hàng tuần.
- Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:** Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình vì việc tăng đến 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 micromol/L). Do đó, không nên dùng nebivolol cho những bệnh nhân này.
- Bệnh nhân suy giảm chức năng gan:** Dữ liệu đối với bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Do đó chống chỉ định dùng MIBELET cho những bệnh nhân này.
- Người cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều vì liều tối đa dung nạp được đã được điều chỉnh cho từng bệnh nhân.
- Trẻ em và thanh thiếu niên:** Do thiếu dữ liệu về sự an toàn và hiệu quả dùng thuốc nên nebivolol không được chỉ định cho trẻ dưới 18 tuổi.

Cách dùng

- Dùng đường uống, nên dùng thuốc với thời gian cố định trong ngày, có thể dùng chung với thức ăn.
- Nếu một lần quên dùng thuốc, hãy bỏ qua liều đó và tiếp tục điều trị như thông thường, không dùng liều gấp đôi.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với nebivolol hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy gan hoặc rối loạn chức năng gan.
- Suy tim cấp, sốc tim, hoặc suy tim mất bù từng đợt phải tiêm tĩnh mạch các thuốc làm co cơ tim.
- Ngoài ra, cũng giống như các thuốc ức chế β khác, chống chỉ định dùng MIBELET trong các trường hợp:
- Hội chứng suy nút xoang, bao gồm cả block xoang-nhĩ.
- Block tim độ 2 và độ 3 (chưa đặt máy tạo nhịp).
- Tiền sử co thắt phế quản hoặc 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 bpm trước khi bắt đầu điều trị).
- Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).
- Bệnh mạch máu ngoại biên nặng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Gây mê

- Tiếp tục điều trị bằng các thuốc ức chế β làm giảm nguy cơ loạn nhịp khi gây mê và đặt ống nội khí quản. Nếu ngưng dùng các thuốc ức chế β trước khi phẫu thuật thì nên ngưng 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.
- Bệnh nhân có thể tránh được phản ứng cường phế vị bằng cách tiêm tĩnh mạch

atropin.

Tim mạch

- Thông thường, các thuốc ức chế β không nên sử dụng ở 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 thiếu máu tim cục bộ, việc điều trị bằng các thuốc ức chế β nên được ngưng từ từ, có thể trong 1 - 2 tuần. Nếu cần thiết, nên thay thế bằng các thuốc khác tại cùng thời điểm ngưng thuốc để tránh tái phát các cơn đau thắt ngực quá mức.
- Các thuốc ức chế β có thể làm chậm nhịp tim. Nếu nhịp tim dưới 50 - 55 bpm khi nghỉ ngơi và/ hoặc bệnh nhân nhận thấy các dấu hiệu tim chậm thì nên giảm liều dùng.

Nên dùng các thuốc ức chế β với các thận trọng sau:

- Ở những bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên (bệnh hoặc hội chứng Raynaud's, đau cách hồi IC), vì các rối loạn này có thể trầm trọng hơn.
- Ở những bệnh nhân bị block tim độ 1, vì tác dụng làm chậm thời gian dẫn truyền của các thuốc ức chế β .
- Ở những bệnh nhân có đau thắt ngực Prinzmetal do tác dụng đối kháng thụ thể α gây ra co thắt động mạch vành; các thuốc ức chế β có thể làm tăng tần suất và thời gian các cơn đau thắt ngực.
- 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 được khuyến cáo.

Chuyển hóa/ Nội tiết

- Nebivolol 5 mg không ảnh hưởng đến nồng độ glucose trong 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 giấu một số dấu hiệu hạ đường huyết (như tim nhanh, đánh trống ngực).
- Các thuốc ức chế β có thể che giấu các triệu chứng tim nhanh ở những bệnh nhân cường giáp. Ngưng thuốc đột ngột có thể làm các triệu chứng trở nên trầm trọng hơn.

Hô hấp

- Ở những bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, có thể sử dụng các thuốc ức chế β nhưng phải thận trọng vì có thể tăng co thắt đường hô hấp.

Khác

- Bệnh nhân có tiền sử bệnh vảy nến chỉ được dùng các thuốc ức chế β khi đã cân nhắc cẩn thận vì 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 mãn tính với nebivolol.
- Không được đột ngột dừng thuốc trừ khi có chỉ định rõ ràng.
- MIBELET chứa một lượng lactose monohydrat, do đó không nên dùng cho bệnh nhân bị suy giảm hoạt tính enzym lactase, hội chứng không dung nạp glucose – galactose (Glucose Galactose Malabsorption).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc 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 làm giảm lưu lượng tuần hoàn qua nhau thai, có thể làm bào thai kém phát triển, thai chết lưu, sảy thai hoặc chuyển dạ sớm. Các tác dụng không mong muốn khác (như hạ huyết áp và chậm nhịp tim) có thể xảy ra đối với thai nhi và trẻ sơ sinh. Nếu việc điều trị bằng các thuốc ức chế β 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 chặt chẽ lưu lượng máu đến tử cung 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 chậm nhịp tim 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 được bài tiết qua sữa. Trên người, chưa biết liệu thuốc này có đi vào sữa của người mẹ hay không. Hầu hết các thuốc ức chế β , đặc biệt là thân dầu 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.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các nghiên cứu dược lý học đã chỉ ra rằng nebbivolol không ảnh hưởng đến chức năng thần kinh. Khi lái xe và vận hành máy móc, hoa mắt và mệt mỏi đôi khi có thể xảy ra.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác được lực học

Các phối hợp không được khuyên dùng:

- 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 ức chế kênh calci loại verapamil/ diltiazem:** 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 β có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức và block nhĩ – thất.
- Các thuốc hạ huyết áp tác dụng lên trung ương** (clonidin, guanfacin, moxonidin, methyldopa, rilmenidin): việc sử dụng 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), ngừng thuốc đột ngột, đặc biệt nếu trước đó đã ngừng sử dụng các thuốc ức chế β , 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 ức chế β và các thuốc gây mê có thể làm giảm nhịp tim nhanh phản xạ và tăng nguy cơ hạ huyết áp. Theo nguyên tắc chung, tránh dùng đột ngột các thuốc ức chế β . Nên thông báo cho bác sĩ gây mê biết bệnh nhân đang dùng 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 (tim nhanh, đánh trống ngực).
- Baclofen (thuốc chống co thắt), amifostin (thuốc bảo vệ tế bào lành trong điều trị ung thư):** khi dùng chung với thuốc hạ huyết áp có thể gây tăng huyết áp, do đó cần điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp.

Các phối hợp chỉ sử dụng sau khi xem xét cẩn thận

- Các glycosid trợ tim:** dùng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ – thất. 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 được 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

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

- tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy giảm chức năng bơm máu ở tâm thất trên những bệnh nhân suy tim.
- *Thuốc chống loạn thần, các thuốc chống trầm cảm* (nhóm tricyclic, barbiturat và phenothiazin): dùng đồng thời có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế β (tác dụng hiệp lực).
 - *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 ức chế β . Các thuốc ức chế β có thể kích thích tác dụng α -adrenergic của các thuốc cường giao cảm với cả hệ α và β – adrenergic (nguy cơ tăng huyết áp, chậm nhịp tim và block tim).

Các tương tác dược động học

- Vì chuyển hóa của nebivolol liên quan đến isoenzym CYP 2D6, do đó, việc dùng thuốc đồng thời với các thuốc ức chế enzyme này, đặc biệt là paroxetin, fluoxetin, thioridazin và quinidin có thể làm tăng nồng độ nebivolol trong huyết tương, làm tăng nguy cơ nhịp tim chậm quá mức và các tác dụng không mong muốn khác.
- Dùng phối hợp 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. Chỉ cần dùng nebivolol trong bữa ăn, hoặc có dùng thuốc kháng acid giữa các bữa ăn, hai loại thuốc này có thể dùng cùng nhau.
- Phối hợp nebivolol với nicardipin 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 hydrochlorothiazid không làm ảnh hưởng đến dược động học của nebivolol. Nebivolol không ảnh hưởng đến dược động học và được lực học của warfarin.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê riêng cho bệnh nhân tăng huyết áp và suy tim mãn tính do tình trạng bệnh lý nền khác nhau.

Tăng huyết áp

Tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$) và tần suất không xác định.

- *Rối loạn hệ miễn dịch*: phù thần kinh mạch, phản ứng quá mẫn (tần suất không xác định)
- *Rối loạn tâm thần*: ác mộng, mất ngủ (ít gặp)
- *Rối loạn hệ thần kinh*: đau đầu, hoa mắt, dị cảm (thường gặp)
- *Rối loạn mắt*: giảm thị lực (ít gặp)
- *Rối loạn nhịp tim*: nhịp tim chậm, suy tim, block nhĩ – thất, chậm dẫn truyền nhĩ – thất (ít gặp)
- *Rối loạn mạch máu*: hạ huyết áp (tăng khắp khiêng cách hồi) (ít gặp)
- *Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất*: khó thở (thường gặp), co thắt phế quản (ít gặp)
- *Rối loạn hệ tiêu hóa*: táo bón, buồn nôn, nôn (thường gặp), khó tiêu, đầy hơi (ít gặp)
- *Rối loạn da và mô dưới da*: ngứa, phát ban, ban đỏ (ít gặp), bệnh vẩy nến nặng thêm (rất hiếm gặp)
- *Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản*: giảm khả năng sinh sản (ít gặp)
- *Rối loạn tổng quát*: phù, mệt mỏi (thường gặp)

Các phản ứng không mong muốn sau đây cũng được báo cáo với một số thuốc ức chế β : ảo giác, rối loạn tâm thần, lảo động, lạnh/ tím tái đầu chi, hội chứng Raynaud, khô mắt, độc tính trên niêm mạc mắt kiểu practolol.

Suy tim mãn 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 đối chứng 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 (31,5%). Các tác dụng không mong muốn chủ yếu ở các bệnh nhân dùng nebivolol là chậm nhịp tim và hoa mắt, xảy ra ở khoảng 11% bệnh nhân. Tần suất tương ứng với nhóm dùng giả dược là khoảng 2% và 7%.

Ti lệ bị các tác dụng không mong muốn được liệt kê sau đây (có khả năng liên quan đến việc dùng thuốc), đặc biệt liên quan đến bệnh nhân được điều trị suy tim mãn 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.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có dữ liệu về quá liều đối với nebivolol 5 mg. Sau đây là kinh nghiệm chung đối với thuốc ức chế β .

Triệu chứng

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

Cách xử trí

Trong trường hợp quá liều hoặc quá mẫn, bệnh nhân phải được giám sát 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 lại bằng cách rửa dạ dày và uống than hoạt hoặc thuốc nhuận tràng. Hô hấp nhân tạo đôi khi có thể được yêu cầu. Chậm nhịp tim hoặc phản ứng cường phế vị có thể điều trị được bằng cách dùng atropin hoặc methylatropin. 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 catecholamin. Tác dụng của các thuốc ức chế β có thể được đối kháng bằng cách truyền tĩnh mạch chậm isoprenalin hydrochlorid, 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. 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/ h. Trong một số hiếm các trường hợp nhịp tim chậm kháng trị, có thể đặt máy tạo nhịp tim.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế chọn lọc thụ thể β .

Mã ATC: C07AB12

Cơ chế tác dụng

- Nebivolol tồn tại ở dạng racemic với 2 đồng phân SRRR – nebivolol (dạng d) và RSSS – nebivolol (dạng l) với 2 tác động dược lý:

- Cạnh tranh chọn lọc trên thụ thể β (SRRR – nebivolol).
- Dẫn mạch nhẹ do tương tác với đường chuyển hóa L – arginin/ nitric oxid (RSSS – nebivolol).
- Nebivolol dùng đơn liều, lặp lại làm chậm nhịp tim và hạ huyết áp cả khi nghỉ ngơi và vận động ở những người huyết áp bình thường hay bệnh nhân tăng huyết áp. Hiệu quả hạ huyết áp được duy trì trong quá trình điều trị mãn tính. Ở liều điều trị, nebivolol không có tác động đối kháng trên thụ thể α .
- Trong điều trị cấp và mãn tính ở bệnh nhân cao huyết áp, nebivolol làm giảm kháng lực ngoại biên.
- Mặc dù nhịp tim giảm, nhưng cung lượng tim khi nghỉ ngơi và vận động có thể không đổi do tăng thể tích nhát bóp.
- Những liên quan lâm sàng của sự khác nhau về dược động học so với các thuốc đối kháng β 1 khác chưa được thiết lập.
- Ở bệnh nhân tăng huyết áp, nebivolol làm tăng đáp ứng dẫn mạch qua trung gian NO đối với acetylcholine mà thông số này thường giảm ở những bệnh nhân rối loạn chức năng nội mô.
- Trong thử nghiệm có đối chứng giả dược thực hiện trên 2128 bệnh nhân ≥ 70 tuổi (trung bình 75,2 tuổi) bị suy tim mãn tính ổn định có hoặc không có giảm phân suất tống máu thất trái (LVEF trung bình: $36 \pm 12.3\%$ với sự phân bố như sau: LVEF dưới 35% ở 56% bệnh nhân, LVEF trong khoảng 35% và 45% ở 25% bệnh nhân và LVEF trên 45% ở 19% bệnh nhân) được theo dõi trong thời gian 20 tháng. Khi điều trị bằng nebivolol, cho kết quả kéo dài thời gian gây tử vong hoặc phải nhập viện do các nguyên nhân tim mạch với mức giảm nguy cơ tương đối là 14% (giảm tuyệt đối 4,2%), nguy cơ giảm sau 6 tháng điều trị và được duy trì trong suốt thời gian điều trị (18 tháng). Hiệu quả điều trị của nebivolol không phụ thuộc vào tuổi tác, giới tính, phân suất tống máu thất trái trong phân lớn nghiên cứu, tuy nhiên hiệu quả đạt được ở tất cả các nguyên nhân gây tử vong không đạt ý nghĩa thống kê so với giả dược (giảm tỷ lệ tử vong tuyệt đối là 2,3%).
- Điều trị bằng nebivolol giúp giảm tỷ lệ đột tử (4,1% so với 6,6%, giảm tương đối 38%).
- Trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* ở động vật cho thấy nebivolol không có hoạt tính giao cảm nội sinh.
- Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* ở động vật cho thấy nebivolol dùng ở liều được 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.
- Bằng chứng lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân cao huyết áp chưa cho thấy nebivolol có tác dụng bất lợi đối với chức năng cương dương.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

- **Hấp thu**: Cả 2 dạng đồng phân của nebivolol đều hấp thu nhanh sau khi uống, hiệu quả hấp thu không phụ thuộc vào thức ăn, nebivolol có thể dùng chung với thức ăn hoặc không. Nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương ở phần lớn nghiên cứu (người chuyển hóa nhanh) đạt được sau 24 giờ đối với nebivolol và vài ngày đối với chất chuyển hóa hydroxy.
- **Phân bố**: Cả 2 dạng đồng phân của nebivolol đều gắn kết mạnh với albumin trong huyết tương, 98,1 % đối với d – nebivolol và 97,9% đối với l – nebivolol.
- **Chuyển hóa**: Nebivolol chuyển hóa rộng rãi, phần lớn thành 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. Chất chuyển hóa của nebivolol bằng cách hydroxyl hóa vòng thơm do enzyme CYP 2D6 phụ thuộc vào hình thái oxy hóa mang tính chất di truyền. Sinh khả dụng trung bình của nebivolol sau khi uống là 12% ở người chuyển hóa nhanh và gần như hoàn toàn với người chuyển hóa chậm. Ở trạng thái ổn định và liều giống nhau, nồng độ đỉnh trong huyết tương của nebivolol dạng không đổi ở người chuyển hóa chậm có nồng độ gấp khoảng 23 lần so với người chuyển hóa nhanh. Khi so sánh thuốc ở dạng không đổi 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 MIBELET luôn luôn được điều chỉnh cho từng đối tượng bệnh nhân: những người chuyển hóa chậm dùng liều thấp hơn.
- **Thải trừ**: Ở những người chuyển hóa nhanh, thời gian bán thải của nebivolol trung bình khoảng 10 giờ trong khi đó những người chuyển hóa chậm cần thời gian gấp 3 – 5 lần. Ở người chuyển hóa nhanh nồng độ l – nebivolol trong huyết tương cao hơn d – nebivolol một chút nhưng ở người chuyển hóa chậm sự khác biệt này lớn hơn. Với người chuyển hóa nhanh, thời gian bán thải của các chất chuyển hóa hydroxyl ở 2 dạng đồng phân trung bình là 24 giờ, với người chuyển hóa chậm, thời gian này kéo dài gấp 2 lần. Sau 1 tuần dùng thuốc, 38% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu, 48% qua phân và dưới 0,5% được thải trừ ở dạng không chuyển hóa.

Dược động học của nebivolol không bị ảnh hưởng bởi độ tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 03 vỉ x 14 viên nén. Vỉ bấm Al – PVC trong.
- Hộp 05 vỉ x 14 viên nén. Vỉ bấm Al – PVC trong.
- Hộp 10 vỉ x 14 viên nén. Vỉ bấm Al – PVC trong.

BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.



Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM
Lô B, Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam