



## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

**Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**

### **BISORACE 10**

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Để xa tầm tay trẻ em*

#### **1. Thành phần công thức thuốc**

*Viên nén bao phim BISORACE 10 chứa:*

Thành phần dược chất: Bisoprolol fumarate .....10 mg

Thành phần tá dược ..... vừa đủ 1 viên

(Dicalcium phosphate dihydrate, Lycatab C (Pregelatinized maize starch), Avicel M112, Natri croscarmellose, Aerosil, Magnesi stearat, HPMC 606, PEG 6000, Talc, Titan dioxid)

#### **2. Dạng bào chế**

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén hình trụ tròn, bao phim màu trắng, cạnh và thành viên lành lặn.

#### **3. Chỉ định**

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực.

Suy tim mạn ổn định, từ vừa đến nặng, kèm giảm chức năng tâm thu thất trái đã được điều trị cùng với các thuốc ức chế enzym chuyển, lợi tiểu, và với glycosid trợ tim.

#### **4. Liều dùng, cách dùng**

##### **Cách dùng**

Dùng đường uống.

Uống vào buổi sáng, có thể uống cùng với thức ăn. Nên được uống với một ít nước và không được nhai.

##### **Liều dùng**

***Điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực ổn định mạn tính***

*Người lớn:*

Nên điều chỉnh liều lượng theo từng bệnh nhân. Liều khởi đầu là 5 mg một lần mỗi ngày. Liều thông thường là 10 mg một lần mỗi ngày, tối đa 20 mg mỗi ngày.

*Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:*

Với những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút) không nên dùng quá 10 mg/ngày. Liều có thể chia 2 lần/ngày.

*Bệnh nhân bị suy chức năng gan:*

Không cần điều chỉnh liều, tuy nhiên cần theo dõi cẩn thận.



### Ngừng điều trị

Không nên dừng điều trị đột ngột. Liều dùng nên được giảm dần bằng cách giảm một nửa liều hàng tuần.

### Điều trị suy tim mạn tính

#### Người lớn

Điều trị chuẩn cho CHF bao gồm thuốc ức chế men chuyển (hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin trong trường hợp không dung nạp thuốc ức chế men chuyển), thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và khi cần thiết có thể dùng glycoside tim. Bệnh nhân phải ổn định (không bị suy tim cấp) khi bắt đầu điều trị bằng bisoprolol.

Việc điều trị phải do một thầy thuốc chuyên khoa tim mạch theo dõi.

Tình trạng suy tim nặng hơn (tạm thời), hạ huyết áp hoặc nhịp tim chậm có thể xảy ra trong thời gian điều chỉnh liều và sau đó.

#### Giai đoạn chuẩn độ

Điều trị suy tim mạn tính ổn định bằng bisoprolol phải bắt đầu bằng một thời gian điều chỉnh liều, liều được tăng dần theo sơ đồ sau:

Tuần 1: 1,25 mg x 1 lần/ngày, nếu dung nạp tốt tăng liều lên.

Tuần 2: 2,5 mg x 1 lần/ngày, nếu dung nạp được tốt, tăng lên.

Tuần 3: 3,75 mg, 1 lần/ngày, nếu dung nạp tốt tăng lên.

Tuần 4 - 7: 5 mg x 1 lần/ngày, nếu dung nạp được tốt, tăng lên.

Tuần 8 - 11: 7,5 mg x 1 lần/ngày, nếu dung nạp được tốt, tăng lên.

Tuần 12: 10 mg (1 viên) x 1 lần/ngày để điều trị duy trì.

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

Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sinh tồn (nhịp tim, huyết áp) và các triệu chứng suy tim nặng hơn trong giai đoạn điều chỉnh liều. Các triệu chứng có thể xuất hiện trong ngày đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị.

***Đối với các hàm lượng như 1,25 mg; 2,5 mg; 3,75 mg; 5 mg và 7,5 mg sử dụng sản phẩm khác có hàm lượng tương ứng.***

#### Thay đổi điều trị

Nếu liều khuyến cáo tối đa không được dung nạp tốt, có thể cân nhắc giảm liều từ từ.

Trong trường hợp suy tim nặng hơn tạm thời, hạ huyết áp hoặc nhịp tim chậm, nên xem xét lại liều của thuốc dùng kèm. Hoặc có thể cần phải tạm thời giảm liều bisoprolol hoặc cân nhắc ngừng thuốc.

Việc sử dụng lại và/hoặc tăng liều bisoprolol luôn phải được cân nhắc khi bệnh nhân ổn định trở lại.

Nếu cân nhắc việc ngừng thuốc, nên giảm liều từ từ, vì việc ngừng thuốc đột ngột có thể khiến tình trạng bệnh nhân nặng hơn tạm thời.

Điều trị suy tim mạn tính bằng bisoprolol thường là phương pháp điều trị lâu dài.

#### **Đối tượng đặc biệt**

##### Suy gan hoặc suy thận

Không có thông tin về dược động học của bisoprolol ở bệnh nhân suy tim mạn tính có suy giảm chức năng gan hoặc thận. Việc tăng liều ở những bệnh nhân này nên tiến hành thận trọng.



Không cần điều chỉnh liều lượng.

Không dùng do không đủ dữ liệu lâm sàng.

## 5. Chống chỉ định

Quá mẫn với bisoprolol fumarate hay bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Suy tim cấp tính hoặc trong giai đoạn suy tim mất bù cần tiêm tĩnh mạch liều pháp tăng co bóp tim.

Sốc tim

Block nhĩ - thất độ 2 hoặc 3 (không sử dụng máy tạo nhịp tim)

Bệnh nút xoang

Nghẽn xoang nhĩ.

Nhịp tim chậm có triệu chứng

Huyết áp thấp có triệu chứng

Hen nặng hoặc tắc nghẽn đường hô hấp mạn tính nặng

Giai đoạn muộn của phù mạch ngoại vi và hội chứng Reynaud.

U tủy thượng thận (u tế bào ưa crôm) khi chưa được điều trị.

Nhiễm acid chuyển hoá.

## 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

### **Cảnh báo**

#### Chỉ áp dụng cho bệnh suy tim mãn tính:

Việc điều trị suy tim mãn tính ổn định bằng bisoprolol phải được bắt đầu bằng giai đoạn điều chỉnh liều đặc biệt (xem phần Liều dùng, cách dùng).

#### Áp dụng cho tất cả các chỉ định

Đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ, việc ngừng điều trị bằng bisoprolol không được thực hiện đột ngột, trừ khi có chỉ định rõ ràng, vì điều này có thể dẫn đến tình trạng tim trở nên tồi tệ hơn.

### **Thận trọng**

#### Chỉ áp dụng cho bệnh tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực:

Bisoprolol phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực kèm theo suy tim.

#### Chỉ áp dụng cho bệnh suy tim mãn tính:

Việc bắt đầu điều trị bằng bisoprolol đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên.

Chưa có kinh nghiệm điều trị bằng bisoprolol đối với suy tim ở những bệnh nhân mắc các bệnh lý sau:

- Đái tháo đường type 1 (đái tháo đường phụ thuộc insulin)
- Suy giảm chức năng thận nghiêm trọng
- Suy giảm chức năng gan nghiêm trọng
- Bệnh cơ tim hạn chế



Bệnh tim bẩm sinh

Bệnh van tim

Nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng

Áp dụng cho tất cả các chỉ định:

Bisoprolol phải được sử dụng thận trọng trong:

- Co thắt phế quản (hen phế quản, tắc nghẽn đường thở)  
Trong hen phế quản hoặc các bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính khác có thể gây ra các triệu chứng, nên dùng đồng thời với các liệu pháp giãn phế quản. Đôi khi, sức cản đường thở có thể tăng ở những bệnh nhân bị hen suyễn, do đó có thể phải tăng liều thuốc kích thích beta2.
- Đái tháo đường có biến động lớn về lượng đường trong máu. Các triệu chứng của hạ đường huyết (ví dụ nhịp tim nhanh, hồi hộp hoặc đổ mồ hôi) có thể bị che lấp.
- Nhịn ăn nghiêm ngặt
- Liệu pháp giảm nhạy cảm đang diễn ra
- Cũng như các thuốc chẹn beta khác, bisoprolol có thể làm tăng cả độ nhạy cảm với chất gây dị ứng và mức độ nghiêm trọng của phản ứng phản vệ. Điều trị bằng adrenalin không phải lúc nào cũng mang lại hiệu quả điều trị như mong đợi.
- Block nhĩ thất độ một
- Đau thắt ngực Prinzmetal
- Bệnh tắc nghẽn động mạch ngoại vi (các triệu chứng có thể nặng hơn, đặc biệt là trong thời gian bắt đầu điều trị.
- Gây mê toàn thân

Ở những bệnh nhân đang gây mê toàn thân, chẹn beta làm giảm tỷ lệ loạn nhịp tim và thiếu máu cục bộ cơ tim trong quá trình gây mê và đặt nội khí quản, và giai đoạn hậu phẫu. Hiện nay, khuyến cáo nên tiếp tục duy trì chẹn beta quanh thời điểm phẫu thuật. Bác sĩ gây mê phải biết về việc sử dụng thuốc chẹn beta vì có khả năng tương tác với các thuốc khác, dẫn đến loạn nhịp tim chậm, làm giảm nhịp tim nhanh phản xạ và giảm khả năng phản xạ mất bù. Nếu thấy cần phải ngừng liệu pháp chẹn beta trước khi phẫu thuật, nên thực hiện dần dần và kết thúc trước khi gây mê 48 giờ.

Bệnh nhân bị bệnh vẩy nến hoặc có tiền sử bị bệnh vẩy nến chỉ nên dùng thuốc chẹn beta (ví dụ bisoprolol) sau khi cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh u tủy thượng thận, không được dùng bisoprolol cho đến khi đã chặn thụ thể alpha.

Khi điều trị bằng bisoprolol, các triệu chứng của bệnh cường giáp có thể bị che lấp.

### **Thông tin về hàm lượng natri:**

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nén bao phim, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

## **7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

### **Phụ nữ có thai**

Bisoprolol có tác dụng dược lý có thể gây ra tác dụng có hại cho thai kỳ và/hoặc thai nhi hoặc trẻ sơ sinh. Nhìn chung, thuốc chẹn beta-adrenergic làm giảm tưới máu nhau thai, có liên quan đến chậm phát triển, thai chết lưu trong tử cung, sảy thai hoặc chuyển dạ sớm. Tác dụng không mong muốn (ví



dù hạ đường huyết và nhịp tim chậm) có thể xảy ra ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Nếu cần điều trị bằng thuốc chẹn beta-adrenergic, thuốc ức chế chọn lọc beta 1 được ưu tiên.

Không nên sử dụng bisoprolol trong thời kỳ mang thai trừ khi thực sự cần thiết. Nếu việc điều trị bằng bisoprolol được coi là cần thiết, cần theo dõi lưu lượng máu từ cung nhau thai và sự phát triển của thai nhi. Trong trường hợp có tác dụng có hại đối với thai kỳ hoặc thai nhi, cần cân nhắc phương pháp điều trị thay thế. Trẻ sơ sinh phải được theo dõi chặt chẽ. Các triệu chứng hạ đường huyết và nhịp tim chậm thường có thể xảy ra trong vòng 3 ngày đầu tiên.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Không biết bisoprolol có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do đó, không khuyến cáo cho con bú trong thời gian dùng bisoprolol.

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

Các nghiên cứu trên bệnh nhân mạch vành cho thấy bisoprolol không ảnh hưởng đến khả năng lái xe của bệnh nhân. Tuy nhiên, do phản ứng có thể xảy ra khác nhau ở mỗi cá thể nên khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng. Cần lưu ý đến khả năng này khi bắt đầu điều trị, khi thay đổi liều cũng như khi có uống rượu.

### **9. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

#### **Tương tác của thuốc**

##### ***Không nên sử dụng đồng thời***

##### ***Chỉ áp dụng cho bệnh suy tim mãn tính:***

Thuốc chống loạn nhịp nhóm I (ví dụ như quinidine, disopyramide; lidocaine, phenytoin; flecainide, propafenone): Có thể làm tăng tác dụng lên thời gian dẫn truyền nhĩ-thất và tăng tác dụng co bóp cơ tim âm tính.

##### ***Áp dụng cho tất cả các chỉ định:***

Thuốc đối kháng calci nhóm verapamil và nhóm diltiazem (ít hơn): Ảnh hưởng tiêu cực đến khả năng co bóp và dẫn truyền nhĩ thất. Tiêm tĩnh mạch verapamil cho bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chẹn beta có thể dẫn đến hạ huyết áp nặng và block nhĩ thất.

Thuốc hạ huyết áp tác động lên trung ương như clonidine và các thuốc khác (ví dụ methyl dopa, moxonodine, rilmenidine): Sử dụng đồng thời các thuốc hạ huyết áp tác động lên trung ương có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy tim do làm giảm trương lực giao cảm trung ương (giảm nhịp tim và lưu lượng tim, giãn mạch). Ngừng thuốc đột ngột, đặc biệt ngừng thuốc chẹn beta, có thể làm tăng nguy cơ “hồi phục tăng huyết áp”.

##### ***Thận trọng khi dùng đồng thời***

##### ***Chỉ áp dụng cho bệnh tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực:***

Thuốc chống loạn nhịp nhóm I (ví dụ như quinidine, disopyramide, lidocaine, phenytoin, flecainide, propafenone): Có thể tăng cường tác dụng của thời gian dẫn truyền nhĩ thất và tăng tác dụng co bóp cơ tim âm tính.

##### ***Áp dụng cho tất cả các chỉ định***

Thuốc đối kháng calci nhóm dihydropyridine như felodipine và amlodipine: Sử dụng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và không thể loại trừ nguy cơ suy giảm thêm chức năng bơm thất ở bệnh nhân suy tim.



Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (ví dụ amiodarone): Có thể làm tăng tác dụng lên thời gian dẫn truyền nhĩ-thất.

Thuốc chẹn beta tại chỗ (ví dụ thuốc nhỏ mắt điều trị bệnh tăng nhãn áp) có thể làm tăng tác dụng toàn thân của bisoprolol.

Thuốc kích thích thần kinh phó giao cảm: Sử dụng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ-thất và tăng nguy cơ chậm nhịp tim.

Insulin và các thuốc chống đái tháo đường dạng uống: Tăng tác dụng hạ đường huyết. Các thuốc chẹn beta có thể che khuất các dấu hiệu của tụt đường huyết.

Thuốc gây mê: Làm giảm phản xạ nhịp tim nhanh và tăng nguy cơ tụt huyết áp.

Digitalis: Làm giảm nhịp tim, tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol.

Các thuốc kích thích giao cảm beta (isoprenaline, dobutamine): Dùng đồng thời với bisoprolol có thể làm giảm tác dụng của cả hai thuốc.

Các thuốc cường giao cảm tác động lên cả thụ thể thượng thận alpha và beta (noradrenaline, adrenaline): Sử dụng cùng với bisoprolol có thể không làm mất tác dụng co mạch qua thụ thể thượng thận alpha của những thuốc này dẫn đến tăng huyết áp và làm nặng thêm cơn tăng huyết áp. Những tương tác này cần được xem xét hơn với những thuốc chẹn beta không chọn lọc.

Sử dụng các thuốc hạ huyết áp với các thuốc có khả năng làm hạ huyết áp khác (thuốc chống trầm cảm 3 vòng, các barbiturat, phenothiazin) có thể tăng nguy cơ tụt huyết áp.

#### Cần cân nhắc khi sử dụng đồng thời

Mefloquine: tăng nguy cơ chậm nhịp tim.

Monoamin oxidase inhibitors (trừ các chất ức chế MAO-B): Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chẹn beta nhưng cũng có thể có nguy cơ cơn tăng huyết áp.

Rifampicin: Có thể làm giảm thời gian bán hủy bisoprolol do sự cảm ứng của các enzyme chuyển hóa thuốc ở gan. Thông thường không cần điều chỉnh.

Dẫn xuất của ergotamine: Làm trầm trọng thêm các rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

#### **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.

#### **10. Tác dụng không mong muốn của thuốc**

Phân loại tần suất: Rất thường gặp ( $ADR \geq 1/10$ ); Thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ ); Ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ ); hiếm gặp ( $1/10.000 \leq ADR < 1/1000$ ); rất hiếm gặp ( $ADR < 1/10.000$ ); không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

##### **Rối loạn tâm thần:**

Ít gặp: rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Hiếm gặp: ác mộng, ảo giác.

##### **Rối loạn hệ thần kinh:**

Thường gặp: chóng mặt\*, đau đầu\*

Hiếm gặp: ngất xỉu

##### **Rối loạn về mắt:**

Hiếm gặp: giảm tiết nước mắt (cần cân nhắc nếu bệnh nhân đeo kính áp tròng).



Rất hiếm gặp: viêm kết mạc.

**Rối loạn tai và mê đạo:**

Hiếm gặp: rối loạn thính giác.

**Rối loạn tim:**

Rất thường gặp: nhịp tim chậm (ở những bệnh nhân suy tim mạn tính).

Thường gặp: làm nặng thêm tình trạng suy tim (ở những bệnh nhân suy tim mạn tính).

Ít gặp: Rối loạn dẫn truyền AV, làm nặng thêm tình trạng suy tim hiện có (ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực); nhịp tim chậm (ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực).

**Rối loạn mạch máu:**

Thường gặp: cảm giác lạnh hoặc tê ở tứ chi, hạ huyết áp đặc biệt ở bệnh nhân suy tim.

**Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:**

Ít gặp: co thắt phế quản ở những bệnh nhân hen phế quản hoặc tiền sử tắc nghẽn đường thở.

Hiếm gặp: viêm mũi dị ứng.

**Rối loạn tiêu hóa:**

Thường gặp: các vấn đề về đường tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón.

**Rối loạn gan mật:**

Hiếm gặp: viêm gan.

**Rối loạn da và mô dưới da:**

Hiếm gặp: phản ứng quá mẫn (như ngứa, đỏ bừng, phát ban và phù mạch).

Rất hiếm gặp: rụng tóc. Thuốc chặn beta có thể gây ra hoặc làm nặng thêm bệnh vẩy nến hoặc gây phát ban giống bệnh vẩy nến, rụng tóc.

**Rối loạn cơ xương và mô liên kết:**

Ít gặp: yếu cơ và chuột rút.

**Rối loạn hệ thống sinh sản và vú:**

Hiếm gặp: rối loạn khả năng cương dương.

**Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm:**

Thường gặp: suy nhược (ở bệnh nhân suy tim mạn tính), mệt mỏi\*

Ít gặp: suy nhược (ở những bệnh nhân tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực)

**Xét nghiệm:**

Hiếm gặp: tăng triglyceride, tăng men gan (ALAT, ASAT).

**Chỉ áp dụng cho bệnh tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực:**

\* Các triệu chứng này đặc biệt xảy ra khi bắt đầu điều trị. Chúng thường nhẹ và biến mất trong vòng 1 - 2 tuần.

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: [di.pvcenter@gmail.com](mailto:di.pvcenter@gmail.com).**



## 11. Quá liều và cách xử trí

Các dấu hiệu thường gặp nhất khi dùng quá liều thuốc chẹn beta là nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, suy tim cấp và hạ đường huyết. Có ít kinh nghiệm về quá liều bisoprolol, chỉ có một vài trường hợp quá liều bisoprolol được báo cáo (tối đa 2 000 mg). Nhịp tim chậm và/hoặc hạ huyết áp đã được ghi nhận. Tất cả bệnh nhân đều hồi phục. Có sự khác biệt lớn giữa các cá nhân về độ nhạy cảm với một liều cao bisoprolol duy nhất và những bệnh nhân bị suy tim có thể rất nhạy cảm.

Nếu xảy ra quá liều, phải ngừng bisoprolol và điều trị hỗ trợ và triệu chứng.

Dựa trên các tác dụng dược lý dự kiến và khuyến nghị cho các thuốc chẹn beta khác, các biện pháp chung sau đây nên được cân nhắc khi cần thiết về mặt lâm sàng.

*Nhịp tim chậm:* Tiêm tĩnh mạch atropin. Nếu đáp ứng không đầy đủ, có thể dùng thận trọng isoproterenol hoặc một thuốc khác có tác dụng làm tăng nhịp tim. Trong một số trường hợp, đặt máy tạo nhịp tim tạm thời để kích thích tăng nhịp.

*Hạ huyết áp:* Truyền dịch tĩnh mạch và dùng các thuốc tăng huyết áp. Có thể dùng glucagon tiêm tĩnh mạch.

*Block nhĩ thất* (độ hai hoặc ba): Theo dõi cẩn thận người bệnh và tiêm truyền isoproterenol hoặc đặt máy tạo nhịp tim, nếu thích hợp.

*Suy tim nặng hơn cấp tính:* Tiêm tĩnh mạch thuốc lợi tiểu, thuốc tăng co bóp cơ tim, thuốc giãn mạch.

*Co thắt phế quản:* Dùng một thuốc giãn phế quản như isoprenaline, thuốc cường giao cảm beta 2 và/hoặc aminophylline.

*Hạ đường huyết:* Tiêm tĩnh mạch glucose.

Có một số ít dữ liệu gợi ý bisoprolol fumarat không thể bị thẩm tách.

## 12. Đặc tính dược lực học

*Nhóm dược lý:* Thuốc chẹn beta  $\beta_1$  – adrenergic chọn lọc.

*Mã ATC:* C07A B07

*Cơ chế hoạt động:*

Bisoprolol là một thuốc chẹn chọn lọc beta1 ( $\beta_1$ ) nhưng không có tính chất ổn định màng và không có tác dụng giống thần kinh giao cảm nội tại khi dùng trong phạm vi liều điều trị. Bisoprolol ít tác dụng trên thụ thể beta2 ( $\beta_2$ ) adrenergic của cơ trơn phế quản và thành mạch cũng như với thụ thể beta2 liên quan đến điều hòa chuyển hóa. Vì vậy, Bisoprolol thường không được cho là sẽ ảnh hưởng đến sức cản đường thở và tác dụng chuyển hóa qua trung gian beta2. Tính chọn lọc beta1 của Bisoprolol vượt ra ngoài phạm vi liều điều trị.

*Suy tim mãn tính:*

*Hiệu quả lâm sàng và an toàn*

Tổng cộng có 2647 bệnh nhân được đưa vào thử nghiệm CIBIS II. 83% (n = 2202) thuộc NYHA độ III và 17% (n = 445) thuộc NYHA độ IV. Họ bị suy tim tâm thu có triệu chứng ổn định (phân suất tổng máu  $\leq 35\%$ , dựa trên siêu âm tim). Tỷ lệ tử vong tổng cộng đã giảm từ 17,3% xuống 11,8% (giảm tương đối 34%). Giảm tử vong đột ngột (3,6% so với 6,3%, giảm tương đối 44%) và giảm số đợt suy tim cần nhập viện (12% so với 17) 0,6%, giảm tương đối 36%) đã được quan sát thấy. Cuối cùng, một sự cải thiện đáng kể về chức năng trạng thái theo phân loại NYHA đã được hiển thị. Trong quá trình bắt đầu và chuẩn độ nhập viện bằng Bisoprolol do nhịp tim chậm (0,53%), hạ huyết áp (0,23%) và mất bù cấp tính (4,97%) đã được quan sát thấy, nhưng chúng không thường xuyên hơn



so với nhóm dùng giả dược (0%, 0,3% và 6,74%). Số ca tử vong và tàn tật đột quy trong tổng thời gian nghiên cứu là 20 trường hợp ở nhóm dùng Bisoprolol và 15 trường hợp ở nhóm dùng giả dược. Thử nghiệm CIBIS III đã điều tra 1010 bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi bị suy tim mạn tính từ nhẹ đến trung bình (CHF: NYHA loại II hoặc III) và phân suất tổng máu thất trái  $\leq 35\%$ , những người trước đây chưa được điều trị bằng thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn beta, hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin. Bệnh nhân được điều trị phối hợp Bisoprolol và Enalapril trong thời gian từ 6 đến 24 tháng sau 6 tháng điều trị đầu tiên bằng Bisoprolol hoặc Enalapril.

Có xu hướng tàn suất suy tim mạn tính trở nên trầm trọng hơn khi dùng Bisoprolol trong 6 tháng đầu điều trị. Sự không thua kém của điều trị bằng Bisoprolol đầu tiên so với điều trị bằng Enalapril đầu tiên không được chứng minh trong mỗi phác đồ phân tích, mặc dù hai chiến lược bắt đầu điều trị CHF cho thấy tỷ lệ tương tự về tỷ lệ tử vong và nhập viện theo tiêu chí kết hợp chính vào cuối nghiên cứu (32,4% ở nhóm dùng Bisoprolol đầu tiên so với 33,1% ở nhóm dùng Enalapril đầu tiên, dân số theo phác đồ). Nghiên cứu cho thấy Bisoprolol cũng có thể được sử dụng ở người cao tuổi bị suy tim mạn tính bệnh nhân mắc bệnh ở mức độ nhẹ đến trung bình.

### **Tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực:**

Bisoprolol cũng được sử dụng để điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực.

Giống như các thuốc chẹn  $\beta$  1 khác, cơ chế hoạt động trong tăng huyết áp vẫn chưa rõ ràng nhưng người ta biết rằng bisoprolol làm giảm đáng kể hoạt động renin huyết tương.

Cơ chế chống đau thắt ngực: Bisoprolol ức chế thụ thể beta 1 của tim bằng cách ức chế phản ứng được đưa ra đối với hoạt hóa giao cảm. Điều đó dẫn đến việc giảm nhịp tim và làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim. Trong quá trình dùng thuốc cấp tính ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành không bị suy tim mạn tính, bisoprolol làm giảm nhịp tim và thể tích nhát bóp và do đó làm giảm lượng tim và lượng oxy tiêu thụ. Trong quá trình dùng thuốc mạn tính, sức cản ngoại vi tăng ban đầu sẽ giảm.

### **13. Đặc tính dược động học**

Bisoprolol hầu như được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Vì chỉ qua chuyển hoá bước đầu rất ít nên sinh khả dụng qua đường uống khoảng 90%. Thể tích phân phối là 3,5 l/kg. Liên kết protein huyết tương của bisoprolol là khoảng 30%. Độ thanh thải toàn phần là khoảng 15 l/giờ.

Thời gian bán thải ở huyết tương từ 10 đến 12 giờ, có tác dụng kéo dài 24 giờ sau khi dùng liều một lần mỗi ngày.

Bisoprolol được bài tiết ra khỏi cơ thể theo hai con đường. 50% được chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa không hoạt động sau đó được bài tiết qua thận. 50% còn lại được bài tiết qua thận dưới dạng không chuyển hóa. Vì quá trình đào thải diễn ra ở thận và gan ở cùng mức độ nên không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc suy thận.

Dược động học ở những bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định và suy giảm chức năng gan hoặc thận chưa được nghiên cứu. Ở những bệnh nhân suy tim mạn tính (NYHA giai đoạn III), nồng độ bisoprolol trong huyết tương cao hơn và thời gian bán hủy kéo dài hơn so với người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ tối đa trong huyết tương ở trạng thái ổn định là  $64 \pm 21$  ng/ml ở liều hàng ngày 10 mg và thời gian bán hủy là  $17 \pm 5$  giờ.



**14. Quy cách đóng gói:**

Hộp 3 vi Alu/Alu × 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 6 vi Alu/Alu × 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vi Alu/Alu × 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

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

*Điều kiện bảo quản:* Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

*Hạn dùng của thuốc:* 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS.

**16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:**

*Tên cơ sở sản xuất thuốc:* CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE

*Địa chỉ:* Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An.