

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

COMBISO

(Viên nén bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide)

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén có chứa:

COMBISO 2,5 mg/6,25 mg

Hoạt chất: Bisoprolol fumarate.....2,5 mg
Hydrochlorothiazide.....6,25 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể dạng hạt, cellulose vi tinh thể, crospovidone, magnesi stearat, sắt oxid vàng (E172).

COMBISO 5 mg/6,25 mg

Hoạt chất: Bisoprolol fumarate.....5 mg
Hydrochlorothiazide.....6,25 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể dạng hạt, cellulose vi tinh thể, crospovidone, magnesi stearat, sắt oxid vàng (E172), sắt oxid đỏ (E172).

COMBISO 10 mg/6,25 mg

Hoạt chất: Bisoprolol fumarate.....10 mg
Hydrochlorothiazide.....6,25 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể dạng hạt, cellulose vi tinh thể, crospovidone, magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén.

COMBISO 2,5 mg/6,25 mg: Viên nén màu vàng, hình tròn, hai mặt lõm, đường kính 7 mm.

COMBISO 5 mg/6,25 mg: Viên nén màu hồng nhạt, hình tròn, hai mặt lõm, đường kính 7 mm.

COMBISO 10 mg/6,25 mg: Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm, đường kính 7 mm.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp nhẹ đến trung bình.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Người lớn: Cần điều chỉnh liều tùy vào từng người.

Khuyến cáo khởi đầu điều trị với 1 viên bisoprolol fumarate 2,5 mg và hydrochlorothiazide 6,25mg/ngày. Tăng liều lên bisoprolol fumarate 5 mg và hydrochlorothiazide 6,25 mg/ngày nếu tác dụng chống tăng huyết áp là chưa đủ. Nếu vẫn chưa đáp ứng với điều trị, có thể tăng liều lên 10mg bisoprolol fumarate/6,25mg hydrochlorothiazide mỗi ngày một lần.

Điều trị bằng COMBISO thường là dài hạn.

Khuyến cáo giảm liều bisoprolol một cách từ từ. Dừng thuốc đột ngột có thể dẫn tới tình trạng suy giảm cấp tính của bệnh nhân, đặc biệt ở những bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ.

Bệnh nhân suy gan hoặc thận: Đối với các bệnh nhân suy gan hoặc thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin > 30 ml/phút), không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Người cao tuổi: Thông thường không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em: Không có kinh nghiệm sử dụng COMBISO ở trẻ em và trẻ vị thành niên, do đó không khuyến cáo sử dụng.

Cách dùng: Nên uống COMBISO vào buổi sáng, cùng hoặc không cùng bữa ăn. Nuốt nguyên viên thuốc với nước và không nhai nát.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

COMBISO chống chỉ định ở các bệnh nhân:

- Quá mẫn với dược chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Suy tim cấp hoặc trong đợt suy tim mất bù cần điều trị bằng các thuốc tăng co cơ đường tĩnh mạch.
- Sốc do tim.
- Block nhĩ thất độ 2 hoặc 3 (mà không có máy điều hòa nhịp tim).
- Hội chứng nút xoang.
- Block xoang nhĩ.

- Nhịp chậm triệu chứng.
- Hạ huyết áp triệu chứng.
- Hen phế quản nặng.
- Các dạng nặng của thiếu máu cục bộ chi dưới hoặc dạng nặng hội chứng Raynaud.
- U tế bào ưa crom không được điều trị (xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút).
- Nhiễm toan chuyển hóa.
- Hạ kali máu dai dẳng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trừ chỉ được chỉ định rõ ràng, không ngừng điều trị bisoprolol đột ngột, do có thể dẫn đến tình trạng bệnh nhân xấu đi cấp tính, đặc biệt ở các bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu cơ tim (Xem phần *Liều dùng, cách dùng*).

Thận trọng khi dùng COMBISO ở các bệnh nhân:

- Suy tim.
- Đái tháo đường có sự dao động về đường huyết lớn; các triệu chứng hạ đường huyết có thể bị che lấp (ví dụ nhịp tim nhanh, đánh trống ngực hay đổ mồ hôi).
- Ăn chay nghiêm ngặt.
- Block nhĩ thất độ I.
- Đau thắt ngực biến thái Prinzmetal. Đã quan sát thấy các trường hợp co thắt mạch vành. Mặc dù tính chọn lọc trên beta-1 cao, không thể loại trừ hoàn toàn cơn đau thắt ngực khi dùng bisoprolol cho bệnh nhân bị đau thắt ngực Prinzmetal.
- Rối loạn tuần hoàn ngoại biên; làm nặng thêm các triệu chứng có thể xảy ra, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị.
- Hạ kali máu.
- Suy gan.

Cũng như các thuốc chẹn beta khác, bisoprolol có thể làm tăng cả độ nhạy cảm với các chất gây dị ứng và độ nặng của các phản ứng phản vệ. Điều này cũng áp dụng đối với điều trị giải mẫn cảm. Epinephrine có thể không phải lúc nào cũng mang lại tác dụng như mong đợi.

Các bệnh nhân bị bệnh vẩy nến hoặc có tiền sử vẩy nến chỉ sử dụng các thuốc chẹn beta (như bisoprolol) sau khi xem xét thận trọng giữa lợi ích và nguy cơ.

Triệu chứng cường giáp có thể bị che lấp khi điều trị bằng bisoprolol.

Ở các bệnh nhân u tủy thượng thận, không dùng bisoprolol cho tới sau khi chẹn thụ thể alpha.

Ở các bệnh nhân được tiến hành gây mê toàn thân, thuốc chẹn beta làm giảm tần suất rối loạn nhịp tim và thiếu máu cơ tim cục bộ trong quá trình khởi mê và đặt nội khí quản và giai đoạn hậu phẫu. Hiện tại có khuyến cáo tiếp tục duy trì thuốc chẹn beta trong quá trình phẫu thuật. Các bác sĩ gây mê cần được biết về việc sử dụng thuốc chẹn beta do khả năng tương tác với các thuốc khác, dẫn tới nhịp chậm, giảm nhẹ nhịp tim nhanh phản xạ và giảm khả năng phản xạ để bù sự mất máu. Nếu cần, dùng thuốc chẹn beta trước khi phẫu thuật, cần thực hiện giảm từ từ và kết thúc khoảng 48 giờ trước khi gây mê.

Mặc dù các thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim (β_1) có thể ít ảnh hưởng đến chức năng phổi hơn các thuốc chẹn beta không chọn lọc (như các thuốc chẹn beta khác), cần tránh việc sử dụng thuốc trên bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn, nếu không có lý do trên lâm sàng cho việc sử dụng. Nếu có, cần sử dụng COMBISO một cách thận trọng. Ở các bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn, nên khởi đầu điều trị bằng bisoprolol với liều thấp nhất có thể và theo dõi các triệu chứng mới trên bệnh nhân một cách thận trọng (như khó thở, ho). Trong bệnh hen phế quản hoặc các bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính khác, có thể có các triệu chứng thì khuyến cáo sử dụng kèm các thuốc giãn phế quản. Đôi khi, có thể có sự gia tăng sức cản trên đường thở ở các bệnh nhân hen, do đó, có thể phải tăng liều thuốc kích thích β_2 .

Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng có thể xuất hiện trong quá trình điều trị với các thuốc lợi tiểu thiazide. Nếu xảy ra phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, khuyến cáo bảo vệ vùng có tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc ánh sáng UVA nhân tạo. Trong các trường hợp nghiêm trọng, có thể phải dừng điều trị.

Việc sử dụng dài hạn và liên tục hydrochlorothiazide có thể dẫn tới rối loạn dịch và điện giải, cụ thể là hạ kali và natri máu, cũng như hạ magesi, chlor và tăng calci máu. Hạ kali máu tạo điều kiện cho sự phát triển của loạn nhịp tim nặng, đặc biệt là xoắn đỉnh, có thể gây tử vong.

Trong quá trình điều trị dài hạn bằng COMBISO, khuyến cáo theo dõi điện giải (đặc biệt là kali, natri, calci), creatinine và ure, các lipids (cholesterol và triglyceride), acid uric trong huyết thanh cũng như glucose máu.

Ở các bệnh nhân hạ ure máu, có thể tăng nguy cơ bị tấn công bởi bệnh gout.

Tràn dịch màng mạch (choroidal effusion), cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng (glaucoma): Sulfonamide hoặc các thuốc dẫn chất sulfonamide có thể dẫn đến tràn dịch màng mạch với khiếm khuyết thị trường, cận thị thoáng qua và glaucoma góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm giảm thị lực cấp tính hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn tới mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị ban đầu là ngừng thuốc càng nhanh càng tốt. Có thể xem xét điều trị y tế hoặc phẫu thuật ngay nếu áp lực nội nhãn vẫn không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ xuất hiện bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử mắc bệnh với sulfonamide hoặc penicillin.

Nhiễm độc cấp tính đường hô hấp: Các trường hợp rất hiếm gặp nhiễm độc cấp tính đường hô hấp, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) đã được báo cáo sau khi dùng hydrochlorothiazide. Phổi thường xuất hiện trong vài phút đến vài giờ sau khi uống hydrochlorothiazide. Khi khởi đầu, các triệu chứng bao gồm khó thở, sốt, suy giảm chức năng phổi và hạ huyết áp. Nếu nghi ngờ ARDS, ngừng dùng Combiso và tiến hành điều trị thích hợp. Không dùng hydrochlorothiazide cho các bệnh nhân đã từng bị ARDS sau khi dùng hydrochlorothiazide.

Ung thư da không phải khối u hắc tố: Tăng nguy cơ ung thư da không phải khối u hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] với tăng liều tích lũy hydrochlorothiazide đã được quan sát thấy trong hai nghiên cứu dịch tễ học trên Cơ quan đăng ký ung thư quốc gia Đan Mạch. Tác động nhạy cảm với ánh sáng của hydrochlorothiazide có thể là cơ chế của NMSC.

Bệnh nhân dùng hydrochlorothiazide nên được thông báo về nguy cơ NMSC và được khuyến khích kiểm tra da thường xuyên xem có tổn thương nào không và báo cáo ngay nếu nghi ngờ bất kỳ tổn thương nào. Các biện pháp bảo vệ như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và, trong trường hợp có tiếp xúc, cần có biện pháp bảo vệ phù hợp để nhằm giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương đáng ngờ ở da cần phải được kiểm tra kịp thời bao gồm cả kiểm tra mô học sinh thiết. Việc sử dụng hydrochlorothiazide có thể cũng được xem xét ở các bệnh nhân đã từng bị NMSC (xem thêm phần “Tác dụng không mong muốn”).

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

Phụ nữ có thai:

Bisoprolol: Bisoprolol có tác dụng dược lý có thể gây ảnh hưởng xấu tới phụ nữ có thai và/hoặc thai nhi/trẻ sơ sinh. Nhìn chung, các tác nhân chẹn chất chủ vận beta (beta-adrenoceptor blocking agents) làm giảm tưới máu nhau thai, có thể gây chậm phát triển, thai chết lưu, sảy thai hoặc chuyển dạ sớm. Các tác dụng ngoại ý (như hạ đường huyết và nhịp tim chậm) có thể xảy ra ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Nếu điều trị bằng thuốc chẹn beta là cần thiết, ưu tiên thuốc chẹn chọn lọc trên beta₁.

Hydrochlorothiazide: Các thuốc lợi tiểu có thể làm tăng thiếu máu cục bộ cùng với nguy cơ hạ huyết áp thai nhi. Người ta cho rằng hydrochlorothiazide có thể gây giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh.

COMBISO không được khuyến khích dùng trong thời kỳ mang thai.

Nuôi con bú: COMBISO không được khuyến khích dùng ở phụ nữ có thai do bisoprolol có thể được tiết vào sữa mẹ và hydrochlorothiazide được tiết vào sữa mẹ ở lượng nhỏ. Hydrochlorothiazide có thể ức chế sự sinh sữa.

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

COMBISO không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, tùy vào đáp ứng của từng bệnh nhân, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị suy giảm. Điều này cần được xem xét đặc biệt khi bắt đầu điều trị và khi thay đổi thuốc hoặc dùng cùng với đồ uống có cồn.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Sự phối hợp không khuyến khích:

Lithium: COMBISO có thể tăng cường tác động gây độc cho tim và độc thần kinh của lithium thông qua việc giảm bài tiết lithium.

Thuốc đối kháng calci thuộc loại verapamil và diltiazem: ảnh hưởng tiêu cực đến sự co bóp và sự dẫn truyền nhĩ thất. Verapamil dùng đường tĩnh mạch ở bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chẹn

beta có thể dẫn tới hạ huyết áp và block nhĩ thất.

Các thuốc chống tăng huyết áp tác dụng trên trung ương (như clonidine, methyldopa, moxonidine, rilmenidine): dùng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp có thể gây giảm trương lực giao cảm trung tâm (và có thể dẫn tới giảm nhịp tim, cung lượng tim và sự giãn mạch). Việc dùng thuốc đột ngột, đặc biệt là trước khi dùng thuốc chẹn beta, có thể gây tăng nguy cơ "tăng huyết áp dội ngược".

Cần thận trọng khi phối hợp:

Thuốc đối kháng calci thuộc loại dihydropyridine (như nifedipine, amlodipine, felodipine): dùng đồng thời có thể gây tăng nguy cơ hạ huyết áp, và không thể loại trừ tăng nguy cơ suy giảm chức năng bơm của tâm thất ở các bệnh nhân suy tim.

Dùng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp khác cũng như các thuốc có tác dụng gây hạ huyết áp (như thuốc chống trầm cảm 3 vòng, các barbiturate, phenothiazine): có thể gây tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Thuốc ức chế men chuyển (như captopril, enalapril), các kháng angiotensin II: nguy cơ hạ huyết áp mạnh và/hoặc suy thận cấp trong quá trình khởi đầu điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển ở các bệnh nhân ở bệnh nhân bị suy giảm natri từ trước (đặc biệt ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận). Nếu điều trị lợi tiểu trước đó đã gây giảm natri, hoặc dùng thuốc lợi tiểu 3 ngày trước khi điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển, hoặc khởi đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ở liều thấp.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm I (như disopyramide, quinidine, lidocaine, phenytoin, flecainide, propafenone): tác động lên thời gian truyền nhĩ thất có thể làm mạnh hơn và tăng tác động cơ cơ âm.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (như amiodarone): tác dụng lên thời gian dẫn truyền nhĩ thất có thể được tăng cường.

Các thuốc chống loạn nhịp có thể gây xoắn đỉnh (như astemizole, erythromycin đường tĩnh mạch, halograntrine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine): sự giảm kali máu có thể tạo điều kiện gây xoắn đỉnh.

Thuốc giả phó giao cảm: dùng đồng thời có thể gây tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất và nguy cơ chậm nhịp.

Thuốc chẹn beta tại chỗ (như thuốc nhỏ mắt hay điều trị glaucom) có thể thêm vào ảnh hưởng toàn thân của bisoprolol.

Insulin và các thuốc đái tháo đường đường uống: tăng tác dụng hạ đường huyết. Các chất chẹn thụ thể beta có thể che lấp các triệu chứng của hạ đường huyết.

Các tác nhân gây mê: sự giảm nhẹ nhịp tim phản xạ và tăng nguy cơ hạ huyết áp.

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

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

Tác nhân ức chế beta giao cảm (như isoprenaline, dobutamine): phối hợp với bisoprolol có thể làm giảm tác dụng của cả 2 tác nhân.

Các thuốc ức chế giao cảm trên cả thụ thể alpha và beta (như noradrenaline, adrenaline): phối hợp với bisoprolol có thể làm lộ tác dụng giãn mạch trung gian qua thụ thể alpha của các tác nhân này, dẫn tới tăng huyết áp và làm bùng phát đau cách hồi ở chân. Những tương tác này được coi là dễ xảy ra hơn đối với các thuốc chẹn beta không chọn lọc.

Các thuốc gây thải kali (như các corticosteroid, ACTH, carbenoxolone, amphotericin B, furosemide hoặc các thuốc nhuận tràng): sử dụng đồng thời có thể gây tăng mất kali.

Methyldopa: sự tan máu do hình thành các kháng thể đối với hydrochlorothiazide đã được mô tả trong các trường hợp đơn lẻ.

Các thuốc làm giảm acid uric trong máu: có thể bị suy giảm tác dụng khi dùng đồng thời với COMBISO.

Cholestyramine, colestipol: giảm sự hấp thu của hydrochlorothiazide, thành phần của COMBISO.

Phối hợp cần xem xét:

- Mefloquine: tăng nguy cơ nhịp chậm.

- Corticosteroid: làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp (corticosteroid gây giữ nước và natri)

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Sự đánh giá các phản ứng ngoại ý dựa trên dữ liệu tần số như sau: Rất hay gặp ($\geq 1/10$), hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính từ những dữ liệu có sẵn).

Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp):

Không rõ: ung thư da không phải hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Hiếm: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Rất hiếm: mất bạch cầu hạt.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Ít gặp: chán ăn, tăng đường huyết, tăng acid uric máu, rối loạn cân bằng dịch và điện giải (cụ thể là hạ kali, maggesi và chlor máu cũng như tăng calci máu).

Rất hiếm: nhiễm kiềm chuyển hóa.

Rối loạn tâm thần:

Ít gặp: rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Hiếm gặp: ác mộng, ảo giác.

Rối loạn hệ thần kinh:

Hay gặp: chóng mặt, nhức đầu (Các triệu chứng này xuất hiện khi bắt đầu điều trị, nhìn chung nhẹ và thường biến mất trong vòng 1-2 tuần).

Rối loạn mắt:

Hiếm gặp: giảm nước mắt (phải được xem xét nếu bệnh nhân dùng kính áp tròng).

Rất hiếm gặp: viêm kết mạc.

Không rõ: tràn dịch màng mạch.

Rối loạn tai và tai trong:

Hiếm gặp: rối loạn thính giác.

Rối loạn tim:

Ít gặp: nhịp chậm, rối loạn dẫn truyền nhĩ thất, làm xấu đi bệnh tim đã có.

Rối loạn mạch:

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

Ít gặp: hạ huyết áp tư thế.

Hiếm gặp: ngất.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:

Ít gặp: co thắt phế quản ở bệnh nhân hen phế quản hoặc có tiền sử tắc nghẽn hô hấp.

Hiếm gặp: viêm mũi dị ứng.

Rất hiếm gặp: Hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Không rõ : bệnh phổi kẽ.

Rối loạn tiêu hóa :

Hay gặp : các triệu chứng tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón.

Ít gặp : đau bụng.

Hiếm gặp : viêm tụy.

Rối loạn gan mật :

Hiếm gặp : viêm gan, vàng da.

Rối loạn da và mô dưới da :

Hiếm gặp : phản ứng quá mẫn như ngứa, đỏ bừng, ban đỏ, viêm da do ánh sáng, ban xuất huyết, mày đay và phù mạch.

Rất hiếm gặp : rụng tóc, lupus ban đỏ da. Thuốc chẹn beta có thể khởi phát hoặc làm xấu đi bệnh vẩy nến hoặc gây ban đỏ giống vẩy nến.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Ít gặp: yếu cơ, chuột rút.

Rối loạn sinh sản và vú:

Hiếm gặp: rối loạn cương dương.

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc:

Hay gặp: mệt mỏi (Các triệu chứng này xuất hiện khi bắt đầu điều trị, nhìn chung nhẹ và thường biến mất trong vòng 1-2 tuần).

Ít gặp: suy nhược.

Hiếm gặp: đau ngực.

Xét nghiệm:

Ít gặp: tăng amylase, tăng creatinine và ure huyết thanh có hồi phục.

Hiếm gặp: tăng enzyme gan (ALAT, ASAT).

Rất hiếm gặp: tăng triglyceride và cholesterol, đường niệu.

Mô tả các phản ứng bất lợi tiêu biểu: Ung thư da không phải hắc tố: dựa trên dữ liệu có sẵn từ nghiên cứu dịch tễ học, mối quan hệ phụ thuộc giữa hydrochlorothiazide và NMSC đã được quan sát thấy (xem thêm phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: Các dấu hiệu thường gặp nhất khi quá liều thuốc chẹn beta là nhịp chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, suy tim cấp và hạ đường huyết. Không có kinh nghiệm về quá liều bisoprolol, chỉ có một vài trường hợp đã được báo cáo ở các bệnh nhân bị cao huyết áp và/hoặc bệnh tim mạch vành cho thấy nhịp chậm và/hoặc hạ huyết áp. Tất cả các bệnh nhân đã hồi phục. Có sự biến thiên lớn giữa các cá thể theo sự nhạy cảm với 1 liều cao duy nhất và bệnh nhân suy tim có thể là nhạy cảm cao.

Bối cảnh lâm sàng trong quá liều hydrochlorothiazide cấp tính hoặc mạn tính được đặc trưng bởi mất dịch và điện giải. Các dấu hiệu hay gặp nhất là chóng mặt, buồn nôn, buồn ngủ, giảm dung lượng máu, hạ huyết áp và hạ kali máu.

Xử trí: Nhìn chung, nếu xảy ra quá liều, khuyến cáo dùng COMBISO, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Dữ liệu hạn chế cho thấy bisoprolol hầu như không thể thẩm tách. Mức độ hydrochlorothiazide có thể được loại bỏ bằng thẩm tách chưa được công bố.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: dạng phối hợp tác nhân chẹn beta (chọn lọc trên β_1) và thuốc lợi tiểu thiazide.

Mã ATC: C07BB07.

COMBISO có chứa 2 hoạt chất là bisoprolol và hydrochlorothiazide.

Bisoprolol là tác nhân ức chế thụ thể β_1 chọn lọc cao, không có hoạt động kích thích thần kinh giao cảm nội sinh và ổn định màng tế bào đáng kể. Cũng giống như các trường hợp thuốc chẹn thụ thể β_1 khác, cơ chế tác dụng chống tăng huyết áp của bisoprolol không hoàn toàn rõ ràng. Tuy nhiên, đã có chứng minh rằng thuốc gây ra sự giảm đáng kể nồng độ renin trong huyết thanh và làm giảm tần số tim.

Hydrochlorothiazide là một thuốc lợi tiểu thiazide có tác dụng chống tăng huyết áp. Tác dụng lợi tiểu của thuốc gây ra bởi sự vận chuyển tích cực ion Na^+ từ ống thận vào máu mà ảnh hưởng tới sự tái hấp thu Na^+ .

Ung thư da không phải hắc tố: Dựa trên các dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, đã quan sát thấy mối quan hệ tích lũy không phụ thuộc liều dùng giữa hydrochlorothiazide và NMSC. Một nghiên cứu bao gồm 71.533 ca BCC và 8.629 ca SCC tương ứng với 1.430.833 và 172.533 dân số kiểm soát. Sử dụng hydrochlorothiazide nhiều (tích lũy ≥ 50.000 mg) có liên quan đến tỉ số OR được điều chỉnh là 1,29 (độ tin cậy 95%: 1,23 – 1,35) đối với BCC và 3,98 (độ tin cậy 95%: 3,68 – 4,31) đối với SCC. Một mối quan hệ đáp ứng liều tích lũy rõ ràng được quan sát thấy ở cả BCC và SCC. Một nghiên cứu khác cho thấy mối quan hệ có thể có giữa ung thư môi (SCC) và sự tiếp xúc với hydrochlorothiazide: 633 trường hợp ung thư môi phù hợp với 63.067 dân số kiểm soát, sử dụng một chiến lược lấy mẫu theo rủi ro. Một mối quan hệ đáp ứng liều tích lũy đã được chứng minh với tỉ số OR được điều chỉnh là 2,1 (độ tin cậy 95%: 1,7 – 2,6) tăng lên 3,9 (3,0 – 4,9) đối với việc sử dụng nhiều (~ 25.000 mg) và OR 7,7 (5,7 – 10,5) đối với liều tích lũy cao (≥ 100.000 mg) (xem thêm phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Bisoprolol

Hấp thu: $T_{\max}$ trong khoảng từ 1 đến 4 giờ.

Thuốc có sinh khả dụng cao; chuyển hóa bước đầu qua gan rất thấp; sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Động học là tuyến tính trong khoảng liều từ 5 đến 40 mg.

Phân bố: Bisoprolol liên kết với protein huyết tương khoảng 30%. Thể tích phân bố cao (~ 3 l/kg).

Chuyển hóa: 40% liều bisoprolol được chuyển hóa ở gan. Chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Thải trừ: Thời gian bán thải là 11 giờ. Độ thanh thải qua gan và thận gần như là tương đương và một nửa liều dùng sẽ được đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu cùng với chất chuyển hóa. Tổng độ thanh thải là 15 l/giờ.

Hydrochlorothiazide

Hấp thu: Sinh khả dụng của hydrochlorothiazide khác nhau ở từng cá thể và trong khoảng từ 60 – 80%. T_{max} nằm trong khoảng từ 1,5 đến 5 giờ (trung bình khoảng 4 giờ).

Phân bố: Tỷ lệ gắn với protein huyết tương là 40%. Hydrochlorothiazide qua được hàng rào nhau thai và có tiết vào sữa mẹ.

Thải trừ: Hydrochlorothiazide không bị chuyển hóa và thực tế tất cả được thải trừ dạng không đổi qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazide là khoảng 8 giờ. Ở các bệnh nhân suy thận và/hoặc suy tim, độ thanh thải qua thận của hydrochlorothiazide giảm. Điều tương tự xảy ra với người cao tuổi bên cạnh việc tăng C_{max} .

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp chứa 3 vỉ x 10 viên, 10 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

PRO.MED.CS Praha a.s.

Địa chỉ: Telčská 377/1, 140 00 Praha 4 - Michle, Czech Republic (Cộng Hòa Séc).