



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

CONTISOR PLUS 2.5/6.25

Rx

CONTISOR PLUS 5/6.25

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Viên nén bao phim

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Contisor Plus 2.5/6.25: Bisoprolol fumarate 2,5 mg; Hydrochlorothiazide 6,25 mg.

Contisor Plus 5/6.25: Bisoprolol fumarate 5 mg; Hydrochlorothiazide 6,25 mg.

Thành phần tá dược:

Contisor Plus 2.5/6.25: Microcrystalline cellulose 112, crospovidone type B, magnesium stearate, Opadry TF white, yellow iron oxide.

Contisor Plus 5/6.25: Microcrystalline cellulose 112, crospovidone type B, magnesium stearate, Opadry TF white, yellow iron oxide, red iron oxide.

Thành phần Opadry TF white: Calcium carbonate, isomalt, HPMC 2910/Hypromellose (6 mPas), HPMC 2910/Hypromellose (15 mPas), medium chain triglycerides.

DẠNG BÀO CHẾ

Contisor Plus 2.5/6.25: Viên nén bao phim tròn, màu vàng, hai mặt khum, một mặt trơn, một mặt khắc hình trái tim.

Contisor Plus 5/6.25: Viên nén bao phim tròn, màu hồng, hai mặt khum, một mặt trơn, một mặt khắc hình trái tim.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp nhẹ đến trung bình.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều khởi đầu là 1 viên bisoprolol 2,5 mg/hydrochlorothiazide 6,25 mg, ngày 1 lần.

Nếu tác dụng chống tăng huyết áp chưa đủ, tăng liều lên 1 viên bisoprolol 5 mg/hydrochlorothiazide 6,25 mg, ngày 1 lần.

Khuyến cáo giảm liều bisoprolol một cách từ từ, ngừng bisoprolol đột ngột có thể dẫn đến tình trạng bệnh nhân xấu đi nghiêm trọng, đặc biệt ở bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ.

Suy gan hoặc suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan hoặc thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin > 30 ml/phút).

Người cao tuổi

Thông thường không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em

Kinh nghiệm sử dụng bisoprolol/hydrochlorothiazide ở trẻ em còn hạn chế, do đó không khuyến cáo sử dụng.

Cách dùng

Nên uống bisoprolol/hydrochlorothiazide vào buổi sáng, cùng hoặc không cùng thức ăn. Nuốt nguyên viên với nước và không nhai nát.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bisoprolol/hydrochlorothiazide chống chỉ định với các trường hợp sau:

- Quá mẫn với bisoprolol, hydrochlorothiazide, các thiazide khác, sulfonamide hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc;
- Suy tim cấp tính hoặc trong đợt suy tim mất bù, cần điều trị bằng thuốc tăng co cơ đường tĩnh mạch;
- Sốc do tim;
- Block nhĩ thất độ 2 hoặc 3;
- Hội chứng nút xoang;
- Block xoang nhĩ;
- Nhịp tim chậm có triệu chứng;
- Hen phế quản nặng;
- Rối loạn tắc nghẽn động mạch ngoại biên và hội chứng Raynaud ở dạng nghiêm trọng;
- Tế bào ưa crom không được điều trị;
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $\leq$ 30 ml/phút);
- Suy gan nặng;
- Nhiễm toan chuyển hóa;
- Hạ kali máu dai dẳng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo

Liên quan đến bisoprolol

Không ngừng điều trị đột ngột bisoprolol ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (đau thắt ngực) do có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, nhồi máu cơ tim hoặc tử vong đột ngột.

Liên quan đến hydrochlorothiazide

Nên thận trọng khi dùng bisoprolol/hydrochlorothiazide ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Ở bệnh nhân tổn thương gan, thiazide và thuốc lợi tiểu liên quan có thể gây ra bệnh não gan, vì vậy nên ngừng dùng thuốc lợi tiểu ngay lập tức.

Không nên dùng thuốc này trong thời gian cho con bú.

Thận trọng khi sử dụng

Liên quan đến bisoprolol

Hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Mặc dù các thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim (β_1) ít ảnh hưởng đến chức năng phổi hơn các thuốc chẹn beta không chọn lọc, nhưng vẫn nên tránh dùng thuốc này cũng như tất cả các thuốc chẹn beta, ở những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn, trừ khi có lý do trên lâm sàng cho việc sử dụng. Trong trường hợp này, nên thận trọng khi dùng bisoprolol/hydrochlorothiazide. Ở những bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn, nên khởi đầu điều trị bằng bisoprolol với liều thấp nhất có thể và theo dõi triệu chứng mới cẩn thận (như khó thở, không dung nạp khi gắng sức, ho). Trong bệnh hen hoặc các bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính khác có thể có triệu chứng, có thể dùng đồng thời thuốc giãn phế quản. Ở những bệnh nhân hen, có thể xảy ra tình trạng tăng sức cản đường thở, đòi hỏi phải tăng liều thuốc kích thích β_2 .

Suy tim

Ở những bệnh nhân suy tim còn bù và cần dùng thuốc, nên dùng bisoprolol với liều rất thấp, tăng dần và được theo dõi chặt chẽ.

Block nhĩ thất độ 1

Với tác dụng dromotropic âm tính, cần thận trọng khi dùng thuốc chẹn beta cho bệnh nhân bị block nhĩ thất độ 1.

Đau thắt ngực Prinzmetal

Thuốc chẹn beta có thể làm tăng số lần và kéo dài các cơn đau thắt ngực ở bệnh nhân bị đau thắt ngực Prinzmetal. Các trường hợp co thắt mạch vành đã được ghi nhận. Mặc dù bisoprolol tác dụng chọn lọc cao trên β_1 , nhưng không thể loại trừ các cơn đau thắt ngực khi dùng ở bệnh nhân bị đau thắt ngực Prinzmetal. Có thể sử dụng thuốc chẹn beta chọn lọc β_1 ở dạng phụ trợ và phối hợp, với điều kiện là dùng đồng thời với thuốc giãn mạch.

Rối loạn tắc nghẽn động mạch ngoại biên

Ở những bệnh nhân mắc rối loạn tắc nghẽn động mạch ngoại biên (PAOD) hoặc hội chứng Raynaud, thuốc chẹn beta có thể làm các bệnh này trầm trọng thêm, do đó nên ưu tiên thuốc chẹn beta chọn lọc trên β_1 .

U tủy thượng thận

Ở bệnh nhân mắc u tủy thượng thận, không nên dùng bisoprolol/hydrochlorothiazide trước khi điều trị

bằng thuốc chẹn alpha.

Cần theo dõi huyết áp ở bệnh nhân này.

Người cao tuổi

Thông thường không cần điều chỉnh liều, tuy nhiên vẫn cần theo dõi chặt chẽ hơn (xem đoạn: cân bằng dịch và điện giải).

Bệnh nhân đái tháo đường

Cần cảnh báo bệnh nhân về nguy cơ hạ đường huyết, và khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân nên tự theo dõi đường huyết. Các dấu hiệu cảnh báo hạ đường huyết có thể bị che lấp, đặc biệt là nhịp tim nhanh, hồi hộp và đổ mồ hôi.

Bệnh vảy nến

Đã có ghi nhận việc dùng thuốc chẹn beta làm bệnh vảy nến nặng hơn, chỉ nên dùng bisoprolol nếu thực sự cần thiết.

Phản ứng dị ứng

Ở bệnh nhân có thể gặp phản ứng phản vệ nghiêm trọng do bất kỳ nguyên nhân nào, đặc biệt là khi sử dụng thuốc cản quang có iod hoặc trong quá trình điều trị miến dịch đặc hiệu (giảm nhạy cảm), điều trị bằng thuốc chẹn beta có thể dẫn đến phản ứng phản vệ nặng hơn và kháng với điều trị bằng adrenaline ở liều thông thường.

Gây mê toàn thân

Ở những bệnh nhân đang 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 gây mê và đặt nội khí quản, và giai đoạn hậu phẫu. Hiện nay có khuyến cáo nên tiếp tục duy trì thuốc chẹn beta trong quá trình phẫu thuật. Bác sĩ gây mê cần được thông báo về việc sử dụng thuốc chẹn beta do có khả năng tương tác với các thuốc khác, dẫn đến nhịp tim chậm, làm giảm 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 giảm thuốc từ từ và kết thúc khoảng 48 giờ trước khi gây mê.

Cường giáp

Thuốc chẹn beta có thể che lấp các triệu chứng trên tim mạch của bệnh cường giáp.

Vận động viên

Thuốc có chứa tác nhân có thể gây ra phản ứng dương tính trong xét nghiệm kiểm tra doping ở vận động viên.

Nhịn ăn nghiêm ngặt

Bisoprolol/hydrochlorothiazide nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân đang nhịn ăn nghiêm ngặt.

Kết hợp với verapamil, diltiazem hoặc bepridil

Chỉ nên kết hợp khi có theo dõi chặt chẽ lâm sàng và điện tâm đồ, đặc biệt là ở người cao tuổi và khi bắt đầu điều trị.

Liên quan đến hydrochlorothiazide

Cân bằng nước - điện giải

Trong quá trình điều trị dài hạn bằng bisoprolol/hydrochlorothiazide, theo dõi định kỳ điện giải trong

996.
Y
N
AM
ED
CH

huyết thanh (đặc biệt là kali, natri, calci), creatinin và urê, lipid huyết thanh (cholesterol và triglyceride), acid uric và đường huyết.

Việc sử dụng dài hạn và liên tục hydrochlorothiazide có thể dẫn đến rối loạn dịch và điện giải, đặc biệt là hạ kali và natri máu, cũng như hạ maginesi và clor máu, tăng calci máu.

Natri máu

Phải kiểm tra trước khi điều trị và đều đặn sau đó. Trên thực tế, bất kỳ phương pháp điều trị lợi tiểu nào cũng có thể gây hạ natri máu, đôi khi có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng.

Tình trạng giảm natri máu ban đầu có thể không có triệu chứng, do đó, cần theo dõi thường xuyên, đặc biệt hơn ở người có nguy cơ như người cao tuổi, người bị xơ gan.

Kali máu

Thiếu kali kèm theo hạ kali máu là nguy cơ chính của thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan.

Cần ngăn ngừa nguy cơ hạ kali máu ($< 3,5 \text{ mmol/l}$) ở người có nguy cơ như người cao tuổi và/hoặc suy dinh dưỡng và/hoặc dùng nhiều loại thuốc, bệnh nhân động mạch vành và những người bị suy tim do hạ kali máu làm tăng độc tính tim của digitalis và nguy cơ rối loạn nhịp tim.

Những đối tượng có khoảng QT dài cũng có nguy cơ, bất kể nguyên nhân là bẩm sinh hay do dùng thuốc. Hạ kali máu (cũng như nhịp tim chậm) sau đó gây ra các rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt là xoắn đỉnh, có khả năng gây tử vong.

Trong mọi trường hợp, cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh thường xuyên hơn. Lần theo dõi đầu tiên nên thực hiện trong vòng một tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Nồng độ calci

Thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan có thể làm giảm calci niệu và làm tăng nhẹ, thoáng qua calci huyết thanh. Tăng calci máu có thể liên quan đến cường cận giáp đang tiềm ẩn. Nên ngừng điều trị trước khi kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

Liên quan đến lithi

Nên tránh phối hợp này do có thuốc lợi tiểu.

Đường huyết

Kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường rất quan trọng, đặc biệt là khi có tình trạng hạ kali máu.

Acid uric

Ở bệnh nhân tăng acid uric máu, xu hướng bị các cơn gout có thể tăng lên: liều dùng sẽ được điều chỉnh theo nồng độ acid uric trong máu.

Chức năng thận và lợi tiểu

Hiệu quả của thiazide chỉ đầy đủ khi chức năng thận bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ (creatinin huyết thanh $< 25 \text{ mg/l}$, hoặc $220 \text{ } \mu\text{mol/l}$ đối với người lớn).

Nồng độ creatinin nên được điều chỉnh theo độ tuổi, cân nặng và giới tính của bệnh nhân, ví dụ theo công thức Cockcroft-Gault:

$$*ClCr (\text{độ thanh thải creatinin}) = (140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng} / 0.814 \times \text{creatinin huyết thanh}$$

Trong đó:

- Tuổi tính theo năm, cân nặng tính theo kg, nồng độ creatinin tính theo $\mu\text{mol/l}$.
- Công thức trên tính CrCl cho nam giới, với nữ giới: nhân kết quả với 0,85.

Thuốc lợi tiểu gây mất nước và natri, từ đó giảm thể tích máu, dẫn đến giảm lọc cầu thận, dẫn đến tăng urê và creatinin máu.

Suy thận chức năng tạm thời này không gây hậu quả gì ở những người có chức năng thận bình thường nhưng có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy thận đã có từ trước.

Thuốc chống tăng huyết áp

Nên giảm liều khi kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác, ít nhất là khi khởi đầu điều trị.

Nhạy cảm với ánh sáng

Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng có thể xuất hiện trong quá trình điều trị với thiazide trong những trường hợp hiếm gặp. Nếu xảy ra, nên ngừng điều trị. Nếu thấy cần phải dùng thuốc này, nên bảo vệ vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.

Ung thư da không phải u hắc tố

Tăng nguy cơ ung thư da không phải u hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] khi tăng liều tích lũy hydrochlorothiazide đã được quan sát thấy trong hai nghiên cứu dịch tễ học từ Cơ quan đăng ký ung thư Đan Mạch. Các 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 mắc NMSC và nên kiểm tra da thường xuyên để xem có tổn thương nào mới hay không và báo cáo ngay nếu nghi ngờ bất kỳ tổn thương nào. Bệnh nhân nên hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và nếu tiếp xúc, phải bảo vệ đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da đáng ngờ phải được kiểm tra kịp thời, có thể bao gồm cả xét nghiệm mô học sinh thiết. Việc sử dụng hydrochlorothiazide có thể cần được xem xét ở bệnh nhân từng bị NMSC.

Vận động viên

Thuốc có chứa tác nhân có thể gây ra phản ứng dương tính trong xét nghiệm kiểm tra doping ở vận động viên.

Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp tính và glôcôm góc đóng thứ phát

Hydrochlorothiazide, một sulfonamide, có thể gây ra phản ứng đặc ứng dẫn đến tràn dịch màng mạch với khiếm khuyết thị trường, cận thị cấp thoáng qua và glôcôm góc đóng cấp. Các triệu chứng bao gồm giảm thị lực cấp tính hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Glôcôm góc đóng cấp không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Phương pháp điều trị chính là ngừng dùng hydrochlorothiazide càng sớm càng tốt. Nếu áp lực nội nhãn vẫn không được kiểm soát, cần cân nhắc điều trị y tế hoặc phẫu thuật ngay. Yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh glôcôm góc đóng cấp có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

Nhiễm độc cấp tính đường hô hấp

Rất hiếm trường hợp nghiêm trọng về 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. Phù phổi thường xuất hiện trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi dùng hydrochlorothiazide. Ban đầu, các triệu chứng bao gồm khó thở,

sốt, suy phổi và hạ huyết áp. Nếu nghi ngờ bị ARDS, nên ngừng bisoprolol/hydrochlorothiazide và tiến hành điều trị thích hợp. Không nên dùng hydrochlorothiazide cho những bệnh nhân đã từng bị ARDS sau khi dùng hydrochlorothiazide.

Thận trọng liên quan đến tá dược

Sản phẩm có chứa isomalt có thể có tác dụng nhuận tràng nhẹ.

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Không khuyến cáo dùng bisoprolol/hydrochlorothiazide trong thời kỳ mang thai.

Liên quan đến bisoprolol

Bisoprolol có tác dụng dược lý có thể có ảnh hưởng không tốt cho phụ nữ có thai và/hoặc thai nhi/trẻ sơ sinh. Nhìn chung, thuốc chẹn beta làm giảm tưới máu nhau thai; có thể liên quan đến chậm phát triển, thai chết lưu trong tử cung, sảy thai hoặc chuyển dạ sớm. Tác dụng không mong muốn (ví dụ: 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, nên ưu tiên các thuốc chọn lọc β_1 .

Liên quan đến hydrochlorothiazide

Kinh nghiệm dùng hydrochlorothiazide trong thời kỳ mang thai còn hạn chế, đặc biệt là trong 3 tháng đầu thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật chưa đủ.

Hydrochlorothiazide đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazide, dùng thuốc trong 3 tháng giữa và cuối của thai kỳ có thể làm giảm tưới máu nhau thai và ảnh hưởng đến thai nhi hoặc trẻ sơ sinh, chẳng hạn như vàng da, rối loạn điện giải và giảm tiểu cầu.

Không dùng hydrochlorothiazide trong trường hợp phù thai, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai, mà không có lợi ích trong điều trị bệnh.

Không dùng hydrochlorothiazide ở phụ nữ mang thai bị tăng huyết áp vô căn, trừ khi không thể điều trị bằng phương pháp khác.

Phụ nữ cho con bú

Bisoprolol/hydrochlorothiazide không được khuyến cáo trong thời gian cho con bú. Hydrochlorothiazide có thể ức chế sự sinh sữa mẹ.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về tác dụng của bisoprolol/hydrochlorothiazide 2,5 mg/6,25 mg trên khả năng sinh sản ở người.

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

Tùy vào đáp ứng của bệnh nhân với việc điều trị bằng bisoprolol/hydrochlorothiazide, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị suy giảm. Điều này cần đặc biệt lưu ý khi bắt đầu điều trị hay khi dùng cùng đồ uống có cồn.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Không khuyến khích các phối hợp sau:

Lithi

Bisoprolol/hydrochlorothiazide có thể tăng cường tác động gây độc cho tim và độc thần kinh của lithi thông qua việc giảm bài tiết lithi.

Thuốc đối kháng calci thuộc loại verapamil hay thuộc loại diltiazem

Ảnh hưởng tiêu cực đến sự co bóp và dẫn truyền nhĩ thất. Verapamil dùng đường tĩnh mạch ở bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta có thể gây hạ huyết áp nặng và block nhĩ thất.

Thuốc chống tăng huyết áp tác dụng lên trung ương

Làm giảm nhịp tim, cung lượng tim và sự giãn mạch. Việc dùng thuốc đột ngột có thể làm tăng nguy cơ “tăng huyết áp dội ngược”.

Cần thận trọng khi phối hợp

Thuốc đối kháng calci thuộc loại dihydropyridine

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 bệnh nhân suy tim.

Các loại thuốc chống tăng huyết áp khác, hoặc các loại thuốc có tác dụng gây hạ huyết áp

Gây tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEi), thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II

Nguy cơ hạ huyết áp động mạch đột ngột và/hoặc suy thận cấp khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ở bệnh nhân thiếu natri từ trước (đặc biệt ở những bệnh nhân bị xơ vữa động mạch thận).

Nếu liệu pháp lợi tiểu trước đó đã gây giảm natri, nên ngưng thuốc lợi tiểu 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc giảm liều ban đầu của thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm I

Tác động lên thời gian truyền nhĩ thất có thể làm mạnh hơn và tăng tác động inotropic âm tính.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm III

Tác dụng lên thời gian dẫn truyền nhĩ thất có thể được tăng cường.

Thuốc chống loạn nhịp có thể gây ra xoắn đỉnh

Tình trạng hạ kali máu có thể gây ra tình trạng xoắn đỉnh.

Thuốc không chống loạn nhịp tim có thể gây xoắn đỉnh

Tình trạng hạ kali máu có thể gây ra tình trạng xoắn đỉnh.

Thuốc cường phó giao cảm

Có thể kéo dài thời gian dẫn truyền nhĩ thất và nguy cơ chậm nhịp.

Thuốc chẹn beta tại chỗ (như thuốc nhỏ mắt để điều trị bệnh tăng nhãn áp)

Tăng tác dụng toàn thân của bisoprolol.

Insulin và thuốc hạ đường huyết đường uống

Tăng tác dụng hạ đường huyết. Các chất chẹn thụ thể beta-adrenergic có thể che lấp các triệu chứng hạ đường huyết.

Tác nhân gây mê

Giảm nhẹ nhịp tim phản xạ và tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Glycosid tim

Kéo dài thời gian dẫn truyền nhĩ thất, giảm nhịp tim.

Nếu xảy ra hạ kali máu và/hoặc hạ magie máu trong khi dùng bisoprolol/hydrochlorothiazide, cơ tim có thể tăng độ nhạy cảm với glycosid tim, dẫn đến tăng tác dụng và phản ứng bất lợi của glycoside.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol có thể bị giảm.

Ở bệnh nhân bị giảm thể tích máu, việc kết hợp với NSAID có thể gây suy thận cấp.

Thuốc cường giao cảm β -adrenergic

Kết hợp với bisoprolol có thể làm giảm tác dụng của cả hai thuốc.

Thuốc cường giao cảm kích thích thụ thể α - và β -adrenergic

Kết hợp với bisoprolol có thể dẫn đến tăng huyết áp, và được coi là có khả năng xảy ra nhiều hơn so với thuốc chẹn beta không chọn lọc.

Thuốc làm giảm kali

Có thể tăng tình trạng mất kali.

Methyldopa

Các trường hợp tan máu riêng lẻ do hình thành kháng thể với hydrochlorothiazide đã được báo cáo.

Thuốc hạ acid uric

Tác dụng của thuốc này có thể giảm khi kết hợp với bisoprolol/hydrochlorothiazide.

Cholestyramine, colestipol

Giảm hấp thu hydrochlorothiazide.

Cần xem xét

Mefloquine

Tăng nguy cơ nhịp tim chậm.

Corticosteroids

Làm giảm tác dụng hạ huyết áp.

Tương kỵ

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 sau đây được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan. Các nhóm tần suất được xác định theo quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)						Ung thư da không phải u hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)
Rối loạn hệ máu và bạch huyết				Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Giảm bạch cầu hạt	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Mất cảm giác thèm ăn, tăng đường huyết, tăng acid uric máu, rối loạn nước và điện giải (đặc biệt là hạ kali máu và hạ natri máu, cũng như hạ magnesi máu và hạ clor máu, tăng calci máu)		Kiểm chuyển hóa	
Tình trạng tâm thần			Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ	Ác mộng, ảo giác		
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt*, đau đầu*				
Tình trạng mắt				Khô mắt (lưu ý ở những bệnh nhân đeo kính áp tròng), rối loạn thị giác	Viêm kết mạc	Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp, glôcôm góc đóng cấp
Rối loạn tai và mê đạo				Rối loạn thính giác		
Bệnh tim			Nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền nhĩ thất, làm nặng thêm tình trạng suy tim hiện có			
Rối loạn mạch máu		Cảm thấy lạnh hoặc tê ở các chi	Hạ huyết áp tư thế đứng	Ngất xỉu		
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			Co thắt phế quản ở bệnh nhân hen hoặc có tiền sử rối loạn tắc nghẽn đường thở	Viêm mũi dị ứng	Hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS)	Bệnh phổi kẽ
Rối loạn tiêu hóa		Rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón	Đau bụng		Viêm tụy	
Rối loạn gan mật				Viêm gan, vàng da		

4.031
CÓ
CÓ
ĐƯỢC
FR
4 BÉ-

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
Rối loạn da và mô dưới da				Phản ứng quá mẫn như ngứa, đỏ bừng, phát ban và phù mạch, nhạy cảm với ánh sáng, ban xuất huyết, nổi mề đay	Phản ứng phản vệ, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), rụng tóc, lupus ban đỏ. Thuốc chẹn beta có thể gây ra hoặc làm nặng thêm bệnh vẩy nến hoặc gây phát ban dạng vẩy nến	
Rối loạn cơ xương và hệ thống			Yếu cơ, chuột rút			
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú				Rối loạn cương dương		
Rối loạn chung		Mệt mỏi*	Suy nhược		Đau ngực	
Xét nghiệm			Tăng amylase, tăng có hồi phục creatinin và urê huyết thanh, tăng triglycerid và cholesterol, tăng glucose niệu	Tăng men gan (ASAT, ALAT)		

*Chủ yếu xuất hiện khi bắt đầu dùng thuốc, nhìn chung nhẹ và hầu hết sẽ biến mất trong vòng 1 – 2 tuần.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn

Ung thư da không phải u hắc tố (NMSC): Dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, đã quan sát thấy mối liên quan phụ thuộc vào liều tích lũy giữa hydrochlorothiazide và NMSC.

Báo cáo tác dụng không mong muốn của thuốc

Bệnh nhân cần thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc. Các bác sĩ, dược sĩ phải báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn của thuốc về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Các dấu hiệu thường gặp nhất khi quá liều thuốc chẹn beta là nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, suy tim cấp và hạ đường huyết. Có sự khác biệt lớn giữa các cá thể về độ nhạy cảm với một liều cao bisoprolol duy nhất và bệnh nhân bị suy tim có thể rất nhạy cảm.

Bối cảnh lâm sàng trong quá liều hydrochlorothiazide cấp tính hoặc mạn tính được đặc trưng bởi tình trạng mất nước-điện giải. Các dấu hiệu thường gặp nhất là chóng mặt, buồn nôn, buồn ngủ, giảm thể tích máu, hạ huyết áp, hạ kali máu.

Xử trí

Nhìn chung, nếu xảy ra quá liều, nên ngừng dùng bisoprolol/hydrochlorothiazide và điều trị hỗ trợ và triệu

4024
NG
PH
IC PI
EM
TP.H

chứng.

Nhịp tim chậm: Tiêm tĩnh mạch atropine. Nếu không hiệu quả, thận trọng dùng isoprenaline hoặc thuốc khác có đặc tính chronotropic dương tính. Tùy trường hợp có thể cần phải đặt máy tạo nhịp tim qua đường tĩnh mạch.

Hạ huyết áp: Nên tiêm thuốc làm đầy tĩnh mạch và thuốc làm co mạch.

Block nhĩ thất (độ 2 hoặc độ 3): Theo dõi và điều trị bằng cách truyền isoprenaline hoặc đặt máy tạo nhịp tim tĩnh mạch.

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

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

Hạ đường huyết: Tiêm tĩnh mạch glucose.

Dữ liệu hạn chế cho thấy bisoprolol khó thẩm phân. Mức độ loại bỏ hydrochlorothiazide bằng thẩm phân máu vẫn chưa được xác định.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc phối hợp của thuốc chẹn beta (chọn lọc β_1) và thuốc lợi tiểu thiazide.

Mã ATC: C07BB07.

Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh tác dụng hiệp đồng của tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol và hydrochlorothiazide; hiệu quả của liều thấp nhất: 2,5 mg/6,25 mg trong điều trị tăng huyết áp nguyên phát nhẹ đến trung bình đã được chứng minh.

Các tác dụng như hạ kali máu (hydrochlorothiazide) và nhịp tim chậm, suy nhược và đau đầu (bisoprolol) phụ thuộc vào liều dùng.

Sự kết hợp của hai thành phần hoạt chất, ở một phần tư hoặc một nửa liều dùng trong liệu pháp đơn trị (2,5 mg/6,25 mg), nhằm mục đích làm giảm các tác dụng này.

Bisoprolol là một chất chẹn adrenergic chọn lọc mạnh trên β_1 , không có tác dụng giống thần kinh giao cảm nội tại và tác dụng ổn định màng không đáng kể.

Như các chất đối kháng thụ thể β_1 khác, cơ chế tác dụng của bisoprolol trong tăng huyết áp vẫn chưa được hiểu rõ, nhưng được chứng minh làm giảm đáng kể nồng độ renin trong huyết tương và làm chậm nhịp tim.

Hydrochlorothiazide là thuốc lợi tiểu thiazide có tác dụng hạ huyết áp. Tác dụng lợi tiểu là do ức chế sự vận chuyển tích cực của Na^+ từ ống thận vào máu, ngăn cản sự tái hấp thu Na^+ .

Ung thư da không phải u hắc tố (NMSC):

Theo dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu dịch tễ học, đã ghi nhận mối liên hệ giữa liều tích lũy hydrochlorothiazide và ung thư da không phải u hắc tố. Một nghiên cứu cho thấy khi so sánh nhóm gồm 71.533 người ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và 8.629 người ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) với 1.430.833 và 172.462 người đối chứng, việc sử dụng hydrochlorothiazide với liều tích lũy cao (≥ 50.000 mg) có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc BCC với tỉ số chênh lệch (OR) là 1,29 (khoảng tin cậy 95%: 1,23 - 1,35) và SCC là 3,98 (khoảng tin cậy 95%: 3,68 - 4,31). Mối quan hệ rõ ràng giữa liều tích lũy và nguy cơ mắc BCC và SCC đã được ghi nhận.

Một nghiên cứu khác cũng cho thấy mối liên hệ giữa nguy cơ mắc SCC và phơi nhiễm hydrochlorothiazide: trong đó 633 người SCC đã được so sánh với 63.067 người không mắc bệnh trong cộng đồng, việc lựa chọn đối tượng dựa theo nhóm người có nguy cơ. Kết quả cho thấy có mối quan hệ liều – đáp ứng tích lũy, với OR hiệu chỉnh là 2,1 (khoảng tin cậy 95%: 1,7 - 2,6) cho nhóm sử dụng cao (~25.000 mg) và OR là 7,7 (5,7–10,5) cho nhóm có liều tích lũy cao nhất (~100.000 mg).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Liên quan đến bisoprolol

- Hấp thu: T_{max} trong khoảng từ 1 – 4 giờ.
- Sinh khả dụng cao (88%), chuyển hóa bước đầu qua gan rất thấp và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Động học tuyến tính trong khoảng liều 5 – 40 mg.
- Phân bố: Bisoprolol liên kết 30% với protein huyết tương và thể tích phân bố cao (khoảng 3 l/kg).
- Chuyển hóa: 40% liều bisoprolol được chuyển hóa ở gan. Các chất chuyển hóa không có hoạt tính.
- Thải trừ: Nửa đời thải trừ ($t_{1/2}$) trong huyết tương là 11 giờ.
- Độ thanh thải qua thận và gan gần như tương đương và một nửa liều dùng được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu cùng với các chất chuyển hóa. Tổng độ thanh thải khoảng 15 l/giờ.

Liên quan đến hydrochlorothiazide

- Hấp thu: Sinh khả dụng của hydrochlorothiazide khác nhau ở từng cá thể và trong khoảng 60 – 80%. T_{max} thay đổi trong khoảng 1,5 – 5 giờ, trung bình khoảng 4 giờ.
- Phân bố: Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là 40%.
- Thải trừ: Hydrochlorothiazide không bị chuyển hóa và được bài tiết gần như hoàn toàn ở dạng không đổi qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. $T_{1/2}$ của hydrochlorothiazide khoảng 8 giờ.
- Ở bệnh nhân suy thận và suy tim, độ thanh thải hydrochlorothiazide qua thận giảm và $t_{1/2}$ tăng. Điều này cũng đúng với người cao tuổi kèm theo tăng C_{max} .
- Hydrochlorothiazide đi vào nhau thai và sữa mẹ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 hoặc 10 vỉ x 10 viên (Vỉ Alu – Alu).

BẢO QUẢN: Giữ thuốc nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

Nhà máy sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM FREMED

Địa chỉ: Lô E9–3a, Đường số 1, KCN Hiệp Phước, Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam.