

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

**THÀNH PHẦN:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

*Thành phần được chất:* Bisoprolol fumarat..... 5mg

Hydrochlorothiazid ..... 12,5mg

*Thành phần tá dược:* Lactose monohydrat, Avicel PH 101, PVP K.30, Croscarmellose natri, Talc, Magnesi stearat, HPMC 2910, PEG 6000, Sunset yellow, Ponceau 4R.

**DẠNG BẢO CHẾ:** Viên nén tròn bao phim màu đỏ gạch, một mặt có vạch "/" được dập thẳng trên viên, một mặt trơn.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Tăng huyết áp vô căn.

Sự kết hợp liều cố định của bisoprolol fumarat/hydrochlorothiazid (5 mg/12,5 mg) được chỉ định ở những bệnh nhân không thể kiểm soát huyết áp một cách triệt để bằng bisoprolol hoặc hydrochlorothiazid đơn lẻ.

Corcotab 5 Plus chỉ được dùng cho người lớn.

#### **CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**

##### **Cách dùng:**

Dùng bằng đường uống.

Viên Corcotab 5 Plus nên được uống cùng với bữa sáng. Nuốt nguyên viên với một ít nước và không được nhai.

Không có giới hạn về khoảng thời gian sử dụng. Điều này phụ thuộc vào loại và mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Sau khi điều trị lâu dài, nên giảm liều dần (liều giảm ½ trong vòng 7-10 ngày) - đặc biệt ở những bệnh nhân thiếu máu cơ tim - vì việc ngừng điều trị đột ngột có thể dẫn đến suy giảm cấp tính hệ tim mạch.

##### **Liều dùng:**

Khuyến khích dùng thuốc đơn thành phần. Nếu thích hợp về mặt lâm sàng, có thể cân nhắc chuyển trực tiếp từ đơn trị liệu sang phối hợp cố định.

Liều thông thường: 1 viên/lần/ngày.

Nếu không đủ để hạ huyết áp, có thể tăng lên 2 viên/lần/ngày.

##### **Đối tượng đặc biệt:**

###### **Suy thận:**

Khi chức năng thận bị suy giảm nhẹ đến trung bình, việc thải trừ hydrochlorothiazid bị giảm, do đó có thể ưu tiên sử dụng dạng liều thấp hơn.

###### **Người cao tuổi:**

Thường không cần điều chỉnh liều.

###### **Trẻ em:**

Không sử dụng.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với hoạt chất, các thiazid khác, sulfonamid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy tim cấp tính hoặc trong các đợt suy tim mất bù cần tiêm tĩnh mạch, điều trị bằng thuốc tăng co bóp.

Sốc tim.

Blốc nhĩ thất độ hai hoặc độ ba (không có máy điều hòa nhịp tim).

Hội chứng nút xoang.

Blốc xoang nhĩ

Có triệu chứng nhịp tim chậm dưới 60 nhịp/phút trước khi bắt đầu điều trị.

Hen phế quản nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Các dạng nặng của bệnh tắc động mạch ngoại vi hoặc các dạng nặng của hội chứng Raynaud.

U tủy thượng thận không được điều trị.

Nhiễm toan chuyển hóa.

Suy thận nặng với thiếu niệu hoặc vô niệu (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút và/hoặc creatinin huyết thanh > 1,8 mg/100 ml).

Viêm cầu thận cấp.

Suy gan nặng, bao gồm tiền hôn mê gan và hôn mê.

Hạ kali huyết kháng trị.

Phụ nữ cho con bú.

Hạ natri huyết nặng.

Tăng calci huyết.

Bệnh gút.

Sử dụng đồng thời với floctafenin.

#### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

Không được ngừng điều trị bằng bisoprolol đột ngột trừ khi có chỉ định rõ ràng, vì ngừng bisoprolol đột ngột có thể dẫn đến tình trạng bệnh xấu đi nhanh chóng, đặc biệt ở bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu cơ tim.



#### Hydrochlorothiazid

##### *Nhiễm độc cấp tính đường hô hấp*

Các trường hợp nhiễm độc hô hấp cấp tính nghiêm trọng rất hiếm gặp, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) đã được báo cáo sau khi dùng hydrochlorothiazid. Chứng phù nề ở phổi thường phát triển trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi uống hydrochlorothiazid. Khởi phát, các triệu chứng bao gồm khó thở, sốt, suy giảm chức năng phổi và hạ huyết áp. Nếu chẩn đoán nghi ngờ ARDS, nên ngừng sử dụng Corcotab 5 Plus và áp dụng biện pháp điều trị thích hợp.

Hydrochlorothiazid không nên dùng cho những bệnh nhân trước đó đã từng bị ARDS sau khi uống hydrochlorothiazid.

##### *Ung thư da không hắc tố*

Tăng nguy cơ ung thư da không hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] khi tăng liều tích lũy hydrochlorothiazid (HCTZ) đã được quan sát thấy dựa trên hai nghiên cứu dịch tễ học của Cơ quan Ung thư Quốc gia Đan Mạch. Hoạt động cảm quang của HCTZ có thể tác dụng như một cơ chế khả thi đối với NMSC.

Bệnh nhân dùng HCTZ nên được thông báo về nguy cơ mắc NMSC và nên thường xuyên kiểm tra da của họ để phát hiện bất kỳ tổn thương mới nào và báo cáo kịp thời bất kỳ tổn thương da đáng ngờ nào. Các biện pháp phòng ngừa khả thi như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV, và trong trường hợp tiếp xúc, bệnh nhân nên được bảo vệ đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da đáng ngờ nên được kiểm tra ngay lập tức, bao gồm cả kiểm tra sinh thiết mô học. Việc sử dụng HCTZ cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã từng trải qua NMSC trước đó.

Corcotab 5 Plus phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân:

- Suy tim kèm theo (ở những bệnh nhân bị suy tim mãn tính ổn định, điều trị bằng bisoprolol đơn lẻ phải được bắt đầu sau giai đoạn hiệu chỉnh liều khuyến cáo).
- Co thắt phế quản (hen phế quản, bệnh tắc nghẽn đường hô hấp).
- Điều trị đồng thời với thuốc gây mê dạng hít.
- Bệnh đái tháo đường có biến động lớn về giá trị đường huyết; các triệu chứng hạ đường huyết có thể bị che giấu.
- Nhịn ăn nghiêm ngặt và căng thẳng về thể chất (vì có thể xảy ra tình trạng hạ đường huyết nghiêm trọng).
- Điều trị giải mẫn cảm liên tục.
- Bức nhĩ thất độ 1.
- Đau thắt ngực Prinzmetal. Các trường hợp co thắt mạch vành đã được quan sát. Mặc dù có tính chọn lọc  $\beta_1$  cao, không thể loại trừ hoàn toàn các cơn co thắt ngực khi dùng bisoprolol cho bệnh nhân bị đau thắt ngực Prinzmetal.
- Bệnh tắc động mạch ngoại vi. Tình trạng trầm trọng thêm của các triệu chứng có thể xảy ra đặc biệt là khi bắt đầu điều trị.
- Giảm thể tích máu.
- Suy giảm chức năng gan.
- Rối loạn chức năng thận nhẹ đến trung bình.

Mặc dù thuốc chẹn  $\beta_1$  chọn lọc trên tim có thể ít ảnh hưởng đến chức năng phổi hơn so với thuốc chẹn  $\beta$  không chọn lọc, nhưng về nguyên tắc không sử dụng thuốc chẹn  $\beta$  cho bệnh nhân mắc bệnh hô hấp tắc nghẽn trừ khi có lý do lâm sàng khẩn cấp cho việc này. Nếu dùng nên thận trọng. Trong hen phế quản hoặc các bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính khác, có thể gây ra các triệu chứng, nên dùng đồng thời liệu pháp giãn phế quản. Đôi khi, sự gia tăng sức cản đường thở có thể xảy ra ở bệnh nhân hen suyễn, do đó có thể phải tăng liều thuốc kích thích  $\beta_2$ .

Sử dụng hydrochlorothiazid liên tục, lâu dài có thể dẫn đến rối loạn nước và điện giải, đặc biệt là hạ kali huyết và natri huyết, cũng như hạ magesi huyết và hạ clo huyết và tăng calci huyết.

Hạ kali huyết tạo điều kiện phát triển rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt là xoắn đỉnh có thể gây tử vong. Kiểm soát chuyển hóa có thể xấu đi do mất cân bằng nước và điện giải.

##### *Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp và tăng nhãn áp góc hẹp thứ phát*

Sulfonamid và các dẫn xuất sulfonamid, chẳng hạn như hydrochlorothiazid, có thể gây ra phản ứng đặc trưng dẫn đến tràn dịch màng mạch với khiếm khuyết thị trường, cận thị thoáng qua và tăng nhãn áp góc hẹp cấp tính. Các triệu chứng bao gồm sự xuất hiện đột ngột của giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra vài giờ đến vài tuần sau khi bệnh nhân bắt đầu dùng thuốc. Không điều trị bệnh tăng nhãn áp góc hẹp có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Ngừng điều trị bằng hydrochlorothiazid càng sớm càng tốt là lựa chọn đầu tiên. Điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật ngay lập tức có thể cần được xem xét nếu áp lực nội nhãn vẫn không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ phát triển bệnh tăng nhãn áp góc hẹp cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicillin.

##### *Chú ý:*

Trong thời gian điều trị với Corcotab 5 Plus, bệnh nhân nên uống đủ nước và sử dụng thực phẩm giàu kali (ví dụ: chuối, rau, quả hạch) do mất nhiều kali. Sự mất kali có thể giảm hoặc ngăn ngừa bằng cách điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali.

Lợi ích từ thuốc lợi tiểu thiazid chỉ có thể đạt được nếu chức năng thận bình thường hoặc gần như bình thường (nồng độ creatinin huyết thanh thấp hơn  $220 \mu\text{mol/L}$  ở người lớn). Tình trạng suy chức năng thận thoáng qua này không liên quan đến bệnh nhân có chức năng thận bình thường nhưng có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy thận đã có từ trước.

Tuân thủ nghiêm ngặt tất cả các chống chỉ định là bắt buộc ở người cao tuổi. Bệnh nhân cao tuổi nên được bắt đầu với liều thấp và theo dõi chặt chẽ.



Ở những bệnh nhân bị tăng acid uric máu, nguy cơ bị bệnh gút có thể tăng lên. Liều lượng nên được điều chỉnh theo nồng độ acid uric trong huyết tương.

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 này cũng áp dụng cho liệu pháp giải mẫn cảm. Điều trị bằng epinephrin không phải lúc nào cũng mang lại hiệu quả điều trị như mong đợi.

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

Ở những bệnh nhân u tế bào ưa crôm, không được dùng thuốc chẹn  $\beta$  (ví dụ: bisoprolol) cho đến sau khi dùng thuốc chẹn thụ thể  $\alpha$ .

Điều trị bằng thuốc chẹn  $\beta$  (ví dụ: bisoprolol) có thể che lấp các triệu chứng của nhiễm độc giáp.

Các trường hợp viêm túi mật cấp tính đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị sỏi mật.

Bisoprolol có thể làm giảm tiết nước mắt. Người đeo kính sát tròng nên được cảnh báo.

#### *Gây mê toàn thân*

Ở những bệnh nhân được gây mê toàn thân, thuốc chẹn  $\beta$  làm giảm tỷ lệ rối loạn nhịp tim và thiếu máu cục bộ cơ tim trong quá trình khởi mê và đặt nội khí quản, và giai đoạn hậu phẫu. Khuyến cáo tiếp tục duy trì chẹn  $\beta$  trong chu kỳ phẫu thuật. Bác sĩ gây mê phải biết về thuốc chẹn  $\beta$  vì khả năng tương tác với các thuốc khác, dẫn đến nhịp tim chậm, suy giảm nhịp tim nhanh phản xạ và giảm khả năng phản xạ để bù đắp lượng máu mất. Nếu cần phải ngừng điều trị bằng thuốc chẹn  $\beta$  trước khi phẫu thuật, điều này nên được thực hiện dần dần và hoàn thành khoảng 48 giờ trước khi gây mê.

#### *Nhạy cảm ánh sáng*

Trong một số ít trường hợp, đã xảy ra phản ứng nhạy cảm với thuốc lợi tiểu thiazid. Nếu phản ứng nhạy cảm ánh sáng xảy ra, nên bảo vệ các khu vực tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo. Trong trường hợp nghiêm trọng, có thể cần phải ngừng điều trị.

#### *Lưu ý*

Trong quá trình điều trị lâu dài với Corcotab 5 Plus, nên theo dõi các chất điện giải trong huyết thanh (đặc biệt là kali, natri và calci), creatinin và urê, lipid huyết thanh (cholesterol và triglycerid), acid uric cũng như đường huyết.

**Cảnh báo đối với tá dược lactose:** Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hoặc rối loạn hấp thu Glucose-Galactose không nên sử dụng thuốc này.

**Màu sunset yellow và ponceau 4R** có trong thuốc này có thể gây phản ứng dị ứng, nên thận trọng khi dùng thuốc này.

### **SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### **Thời kỳ mang thai:**

##### *Bisoprolol:*

Tác dụng dược lý của bisoprolol có thể gây hại cho thai kỳ và/hoặc thai nhi/trẻ sơ sinh. Nói chung, thuốc chẹn thụ thể  $\beta$ -adrenergic làm giảm tưới máu nhau thai, có liên quan đến chậm phát triển, tử vong trong tử cung, sảy thai hoặc chuyển dạ sớm. Tác dụng phụ (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 thụ thể  $\beta$ -adrenergic thì nên dùng thuốc chẹn chọn lọc thụ thể  $\beta_1$ -adrenergic.

##### *Hydrochlorothiazid:*

Kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazid trong thời kỳ mang thai còn hạn chế, đặc biệt là trong ba tháng đầu thai kỳ.

Hydrochlorothiazid đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazid, việc sử dụng thuốc này trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ có thể gây ra các tác dụng phụ bao gồm tưới máu nhau thai của thai nhi, vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazid không nên sử dụng cho phù thai kỳ, 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 tác dụng có lợi đối với diễn biến của bệnh.

Hydrochlorothiazid không nên sử dụng cho bệnh tăng huyết áp vô căn ở phụ nữ mang thai trừ những trường hợp hiếm gặp khi không thể sử dụng phương pháp điều trị nào khác.

#### **Thời kỳ cho con bú:**

Corcotab 5 Plus không được dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Bisoprolol fumarat có thể bài tiết qua sữa mẹ. Hydrochlorothiazid được bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Thuốc lợi tiểu thiazid được sử dụng ở liều cao để lợi tiểu mạnh có thể ức chế sản xuất sữa.

#### **Khả năng sinh sản**

Không có dữ liệu tiền lâm sàng với hydrochlorothiazid và bisoprolol. Không có dữ liệu liên quan đến việc sử dụng chế phẩm kết hợp và ảnh hưởng của nó đối với khả năng sinh sản ở người.

Cũng như một số sản phẩm thuốc khác được sử dụng trong điều trị tăng huyết áp, các báo cáo lâm sàng cho thấy hydrochlorothiazid và bisoprolol đôi khi có thể gây ra chứng bất lực ở nam giới.

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

Nói chung Corcotab 5 Plus không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, tùy thuộc vào phản ứng của từng bệnh nhân, khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc có thể bị suy giảm. Điều này cần được xem xét đặc biệt khi bắt đầu điều trị, khi thay đổi thuốc hoặc kết hợp với rượu.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ**

#### **Thông tin chung**

Lưu ý một số thuốc có thể bị ảnh hưởng do rối loạn nồng độ kali huyết.

#### **Tương tác**



*Kết hợp chống chỉ định:*

- Floctafenin: Trong trường hợp sốc hoặc hạ huyết áp do floctafenin, thuốc chẹn  $\beta$  sẽ làm giảm các phản ứng bù tim mạch.

*Kết hợp không được khuyến khích:*

- Thuốc đối kháng calci loại verapamil và diltiazem: ảnh hưởng xấu đến khả năng co bóp và dẫn truyền nhĩ-thất. Tiêm tĩnh mạch verapamil ở bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chẹn  $\beta$  có thể dẫn đến hạ huyết áp sâu và blocc nhĩ thất.
- Thuốc hạ huyết áp tác dụng trung ương như clonidin và các thuốc khác (ví dụ: methyldopa, moxonidin, reserpin). Việc sử dụng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp tác dụng trung ương với bisoprolol có thể làm giảm trương lực giao cảm trung ương và do đó gây ra giảm nhịp tim và cung lượng tim cũng như giãn mạch/hạ huyết áp. Ngừng thuốc đột ngột, đặc biệt là trước khi ngừng thuốc chẹn  $\beta$ , có thể làm tăng nguy cơ "tăng huyết áp tái phát".
- Lithium: Corcotab 5 Plus có thể làm tăng tác dụng gây độc cho tim và thần kinh của lithium thông qua việc giảm bài tiết lithium.

*Các kết hợp cần thận trọng:*

- Các sản phẩm thuốc không chống loạn nhịp, có thể gây xoắn đỉnh (ví dụ: astemizol, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin và vincamin). Hạ kali huyết có thể làm tăng nguy cơ nhịp tim nhanh xoắn đỉnh. Trong trường hợp hạ kali huyết, nên dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh.
- Thuốc đối kháng calci loại dihydropyridin (ví dụ: nifedipin, amlodipin): sử dụng đồng thời có thể làm 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.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc hạ huyết áp khác hoặc với các thuốc khác có khả năng hạ huyết áp có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.
- Thuốc ức chế men chuyển (ví dụ: captopril, enalapril), thuốc đối kháng angiotensin II: nguy cơ tụt huyết áp đáng kể và/hoặc suy thận cấp khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ở những bệnh nhân bị hạ natri từ trước (đặc biệt ở bệnh nhân hẹp động mạch thận). Nếu điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó đã gây ra sự cạn kiệt natri, hãy ngừng thuốc lợi tiểu 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (hoặc thuốc đối kháng angiotensin II) hoặc bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (hoặc thuốc đối kháng angiotensin II) ở liều thấp và tăng dần.
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm I (ví dụ: disopyramid, quinidin, lidocain, phenytoin, flecainid, propafenon): có thể tăng cường tác dụng lên thời gian dẫn truyền nhĩ-thất và tăng tác dụng giảm co bóp cơ tim.
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (ví dụ: amiodaron): có thể tăng cường tác dụng lên thời gian dẫn truyền nhĩ-thất.
- Thuốc chống loạn nhịp có thể gây xoắn đỉnh: thuốc nhóm IA (quinidin, disopyramid), và nhóm III (amiodaron và sotalol). Hạ kali máu có thể tạo điều kiện cho xoắn đỉnh xuất hiện. Cần tránh hạ kali máu và điều chỉnh nếu cần. Theo dõi khoảng QT. Trong trường hợp xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp (điều trị bằng máy tạo nhịp tim).
- Các thuốc không chống loạn nhịp có thể gây xoắn đỉnh: hạ kali huyết có thể tạo điều kiện cho xoắn đỉnh xuất hiện.
- Thuốc tác dụng đối giao cảm (kể cả tacrin): sử dụng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ-thất và nguy cơ nhịp tim chậm.
- Thuốc chẹn  $\beta$  sử dụng tại chỗ (ví dụ như thuốc nhỏ mắt để điều trị bệnh tăng nhãn áp) có thể làm tăng tác dụng toàn thân của bisoprolol.
- Insulin và thuốc uống trị đái tháo đường: tăng tác dụng hạ đường huyết. Ức chế thụ thể  $\beta$ -adrenergic có thể che lấp các triệu chứng hạ đường huyết.
- Thuốc gây mê: làm giảm phản xạ nhịp tim nhanh và tăng nguy cơ hạ huyết áp.
- Digitalis glycosid: tăng dẫn truyền nhĩ thất, giảm nhịp tim. Nếu hạ kali huyết và/hoặc hạ magie huyết phát triển trong quá trình điều trị với Corcotab 5 Plus, cơ tim có thể tăng độ nhạy cảm với glycosid trợ tim, dẫn đến tăng tác dụng và tác dụng phụ của glycosid.
- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): NSAID có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp. Ở những bệnh nhân bị giảm thể tích máu, việc sử dụng đồng thời với NSAID có thể gây ra suy thận cấp.
- Thuốc cường giao cảm  $\beta$ : phối hợp với bisoprolol có thể làm giảm tác dụng của cả 2 thuốc. Khi điều trị các phản ứng dị ứng, có thể cần dùng liều epinephrin cao hơn.
- Thuốc cường giao cảm kích hoạt cả thụ thể  $\beta$  và  $\alpha$ -adrenergic (ví dụ: epinephrin, norepinephrin). Kết hợp với bisoprolol có thể dẫn đến tăng huyết áp và làm trầm trọng thêm tình trạng khập khiễng giãn cách. Các tương tác như vậy được coi là có nhiều khả năng hơn đối với các thuốc chẹn  $\beta$  không chọn lọc.
- Thuốc chống trầm cảm 3 vòng, barbiturat, phenothiazin và các thuốc hạ huyết áp khác: tăng cường tác dụng hạ huyết áp.
- Tác dụng của các thuốc hạ acid uric có thể bị suy giảm khi dùng đồng thời với Corcotab 5 Plus.
- Các thuốc làm mất kali (glucocorticoid, ACTH, carbenoxolon, amphotericin B, furosemid hoặc thuốc nhuận tràng) có thể làm tăng lượng kali mất đi.
- Methyldopa: tán huyết do hình thành kháng thể với hydrochlorothiazid đã được mô tả trong các trường hợp cá biệt.
- Cholestyramin, colestipol: làm giảm hấp thu hydrochlorothiazid.

*Các kết hợp được xem xét:*



**Chú ý:** giảm tác dụng hạ huyết áp.

- Mefloquin: tăng nguy cơ nhịp tim chậm.
- Tác dụng của bisoprolol/hydrochlorothiazid có thể tăng lên do cimetidin.
- Thuốc ức chế mono-amino oxidase (trừ thuốc ức chế MAO B): tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn  $\beta$ , cũng có nguy cơ gây cơn tăng huyết áp.
- Khi dùng với liều cao, tác dụng độc của salicylat đối với hệ thần kinh trung ương (CNS) có thể tăng lên.

#### 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

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại: được phân nhóm theo các tần suất: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

| Các hệ cơ quan                                                   | Tần suất         | Tác dụng không mong muốn                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp) | Chưa rõ tần suất | Ung thư da không phải khối u ác tính (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy).                                                                                                                             |
| Rối loạn máu và hệ bạch huyết                                    | Hiếm gặp         | Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.                                                                                                                                                                                                |
|                                                                  | Rất hiếm gặp     | Mất bạch cầu hạt.                                                                                                                                                                                                            |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng                                | Thường gặp       | Tăng triglycerid và cholesterol, tăng đường huyết, tăng acid uric máu, rối loạn cân bằng nước và điện giải (đặc biệt là hạ kali huyết và hạ natri huyết, cũng như hạ magie huyết và hạ clo huyết cũng như tăng calci huyết). |
|                                                                  | Ít gặp           | Chán ăn.                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                  | Rất hiếm gặp     | 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                                            | Thường gặp       | Chóng mặt*, nhức đầu*.                                                                                                                                                                                                       |
| Rối loạn mắt                                                     | Hiếm gặp         | Giảm lưu lượng nước mắt (được tính đến nếu bệnh nhân sử dụng kính áp tròng), rối loạn thị giác.                                                                                                                              |
|                                                                  | Rất hiếm gặp     | Viêm kết mạc                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                  | Chưa rõ tần suất | Tràn dịch màng mạch, tăng nhãn áp góc hẹp.                                                                                                                                                                                   |
| Rối loạn tai và mê cung                                          | Hiếm gặp         | Rối loạn thính giác.                                                                                                                                                                                                         |
| Rối loạn tim mạch                                                | Ít gặp           | Nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền AV, làm xấu đi tình trạng suy tim đã có từ trước.                                                                                                                                         |
| Rối loạn mạch máu                                                | Thường gặp       | Cảm giác lạnh hoặc tê ở tứ chi.                                                                                                                                                                                              |
|                                                                  | Ít gặp           | Hạ huyết áp thể đứng                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                  | Hiếm gặp         | Ngất.                                                                                                                                                                                                                        |
| Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất                         | Ít gặp           | Co thắt phế quản ở bệnh nhân hen phế quản hoặc tiền sử bệnh tắc nghẽn đường hô hấp.                                                                                                                                          |
|                                                                  | Hiếm gặp         | Viêm mũi dị ứng                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                  | Rất hiếm gặp     | Hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS)                                                                                                                                                                                         |
|                                                                  | Chưa rõ tần suất | Bệnh phổi kẽ.                                                                                                                                                                                                                |
| Rối loạn tiêu hóa                                                | Thường gặp       | Bồn chồn, nôn, tiêu chảy, táo bón.                                                                                                                                                                                           |
|                                                                  | Ít gặp           | Đau bụng, tăng amylase, viêm tụy.                                                                                                                                                                                            |
| Rối loạn gan mật                                                 | Hiếm gặp         | Tăng men gan (ASAT, ALAT), viêm gan, vàng da.                                                                                                                                                                                |
| Rối loạn da và mô dưới da                                        | Hiếm gặp         | Các phản ứng quá mẫn (như ngứa, đỏ bừng, phát ban, viêm da do ánh sáng, ban xuất huyết, mày đay và phù mạch).                                                                                                                |
|                                                                  | Rất hiếm gặp     | Rụng tóc, lupus ban đỏ ở da. Thuốc chẹn $\beta$ có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm bệnh vẩy nến hoặc gây phát ban giống như bệnh vẩy nến.                                                                                |
| Rối loạn cơ xương và mô liên kết                                 | Ít gặp           | Yếu cơ, chuột rút.                                                                                                                                                                                                           |
| Rối loạn thận và tiết niệu                                       | Thường gặp       | Glucos niệu.                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                  | Ít gặp           | Tăng creatinin và urê huyết có hồi phục.                                                                                                                                                                                     |
| Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú                           | Hiếm gặp         | Rối loạn cương dương                                                                                                                                                                                                         |
| Các rối loạn chung                                               | Thường gặp       | Mệt mỏi*.                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                  | Ít gặp           | Suy nhược.                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                  | Rất hiếm gặp     | Đau ngực.                                                                                                                                                                                                                    |

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

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn:



Ứng thu đã không phải khối u ác tính: Dựa trên dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu dịch tễ học, đã cho thấy mối liên quan tích lũy phụ thuộc vào liều giữa HCTZ và NMSC.

*Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ:*

- Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc.

**Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ 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 dùng quá liều thuốc chẹn  $\beta$  là nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, suy tim cấp và hạ đường huyết và các rối loạn dẫn truyền muối trên điện tâm đồ. Có sự khác biệt lớn giữa các cá nhân về độ nhạy cảm với liều cao bisoprolol đơn lẻ và bệnh nhân suy tim.

Hình ảnh lâm sàng trong trường hợp quá liều cấp tính hoặc mãn tính của hydrochlorothiazid được đặc trưng bởi mức độ mất nước và chất điện giải. Các dấu hiệu phổ biến nhất là chóng mặt, buồn nôn, buồn ngủ, giảm thể tích máu, hạ huyết áp, hạ kali huyết.

*Xử trí:*

Nói chung, nếu xảy ra quá liều, nên ngừng sử dụng Corcotab 5 Plus và điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Nhịp tim chậm phát sinh do quá liều được điều trị bằng atropin (1-2 mg tiêm tĩnh mạch), isoprenalin hoặc tạm thời dùng máy tạo nhịp tim. Hạ huyết áp được điều trị bằng truyền dịch và nếu cần, dùng thuốc vận mạch như catecholamin. Co thắt phế quản có thể được điều trị bằng theophyllin, dẫn xuất của theophyllin hoặc các thuốc  $\beta$ -mimetic.

Nếu quá liều trong thời gian ngắn (0-2 giờ), cho bệnh nhân uống than hoạt tính và có thể xem xét rửa dạ dày. Nhịp tim, huyết áp, cân bằng điện giải và glucose phải được theo dõi. Dữ liệu cho thấy bisoprolol khó thẩm tách. Mức độ hydrochlorothiazid được loại bỏ bằng thẩm tách máu chưa được thiết lập.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc hạ huyết áp phối hợp giữa thuốc chẹn  $\beta$  chọn lọc  $\beta_1$  và thuốc lợi tiểu thiazid

Mã ATC: C07BB07

*Bisoprolol*

Bisoprolol là một chất chẹn  $\beta$ -adrenergic có vai trò trung gian đối với chứng ứ máu/ứ nước. Bisoprolol có tính chọn lọc  $\beta_1$  rõ rệt (tính chọn lọc trên tim) mà không có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA) và không có tác dụng ổn định màng liên quan đến lâm sàng.

Tùy thuộc vào mức độ tương tác giao cảm, chất này làm giảm nhịp tim và khả năng co bóp, tốc độ dẫn truyền AV và hoạt động của renin huyết tương. Do ức chế thụ thể  $\beta_2$ , bisoprolol có thể làm tăng nhẹ tương tác cơ trơn.

*Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid là một dẫn xuất của benzothiadiazin, chủ yếu có tác dụng bài tiết các chất điện giải và thứ hai là kéo dài bài niệu do nước liên kết thẩm thấu.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

*Bisoprolol*

*Hấp thu:* Sau khi uống, bisoprolol được hấp thu gần như hoàn toàn (>90%). Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được 1-3 giờ sau khi uống. Đi qua gan lần đầu, tối đa 10% liều dùng bị bất hoạt do quá trình chuyển hóa. Tỷ lệ hấp thu cao và tác dụng đầu tiên nhỏ dẫn đến sinh khả dụng tuyệt đối là 88%. Hoạt động hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

*Phân bố:*

Bisoprolol liên kết với protein huyết tương ở mức 30%. Do đó, tương tác với các thuốc khác theo cách chuyển khối liên kết với protein huyết tương không xảy ra. Dược động học của bisoprolol không nhạy cảm với những thay đổi sinh lý bệnh của protein huyết tương, ví dụ: trong acid  $\alpha$ 1-glycoprotein tăng cao.

Là chất ứ máu trung bình, bisoprolol cho thấy thể tích phân bố trung bình khi gắn kết với protein huyết tương thấp.

*Thải trừ:*

Bisoprolol được thải trừ khỏi huyết tương với thời gian bán hủy 10-12 giờ. Bisoprolol được thải trừ khỏi huyết tương qua hai con đường thanh thải hiệu quả ngang nhau – một nửa chuyển hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính ở gan, nửa còn lại bài tiết qua thận dưới dạng chất không đổi.

*Hydrochlorothiazid*

*Hấp thu*

Sau khi uống, hydrochlorothiazid được hấp thu qua đường tiêu hóa với tốc độ xấp xỉ 80%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được sau 2-5 giờ. Tính khả dụng toàn thân là  $71 \pm 15\%$ .

*Phân bố*

Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của hydrochlorothiazid là 64%; thể tích phân phối tương đối là 0,5-1,1 l/kg.

*Thải trừ*

Thời gian bán thải là 2,5 giờ. Hydrochlorothiazid được bài tiết ở người khỏe mạnh với hơn 95% ở dạng không đổi qua thận.

Tác dụng lợi tiểu xuất hiện trong vòng 1-2 giờ. Thời gian tác dụng của thuốc lợi tiểu là 10-12 giờ tùy theo liều dùng, tác dụng hạ huyết áp duy trì đến 24 giờ.

Suy thận: Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid tăng lên khi chức năng thận bị suy giảm và xấp xỉ 20 giờ ở bệnh

**QUI CÁCH ĐÓNG GÓI** : Hộp 3 vỉ x 10 viên.  
Hộp 10 vỉ x 10 viên

**Bảo quản** : Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

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

**Tiêu chuẩn chất lượng** : TCCS.

**Cơ sở sản xuất:**

CN CÔNG TY TNHH SX-TM DƯỢC PHẨM THÀNH NAM TẠI BÌNH DƯƠNG  
60 Đại lộ Độc Lập, KCN Việt Nam-Singapore, Thành phố Thuận An, Tỉnh Bình Dương  
ĐT: (0274) – 3767850 Fax: (0274) – 3767852  
Văn phòng: 3A Đặng Tất, P. Tân Định, Q.1, TP. HCM

Tp. HCM, ngày 05 tháng 01 năm 2024

*KT/ Giám đốc*  
*Phó Giám đốc*  
  
Ds. Nguyễn Quốc Chinh

HNH  
HNH