



CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (**SaviPharm J.S.C**)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

PrololSaVi 10

Mẫu hộp



THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa :
Bisoprolol fumarat 10 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

BẢO QUẢN : Nơi khô,
nhiệt độ không quá 30°C.
Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN : USP 38
SĐK / Reg. No.:

Chỉ định, chống chỉ định, liều lượng, cách dùng, thận trọng, tác dụng phụ và các thông tin khác :
Xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM

Sản xuất tại : CTY CP DƯỢC PHẨM SAVA (**SaviPharm J.S.C**)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, P. Tân Thuận Đông, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh



COMPOSITION : Each tablet contains :
Bisoprolol fumarate 10 mg
Excipients q.s. for 1 tablet

STORAGE : Keep in a dry place,
do not store above 30°C.
Protect from light.

SPECIFICATION : USP 38
**READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS, DOSAGE, ADMINISTRATION, PRECAUTIONS, SIDE EFFECTS AND OTHER INFORMATION :
See enclosed leaflet

Manufactured by:
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
(**SaviPharm J.S.C**)
Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận 12
located in EPZ, Tân Thuận Đông Ward,
Dist. 7, Ho Chi Minh City

Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 5 tháng 5 năm 2016

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

PROLOLSAVI 10

Rx Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

A. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

- Bisoprolol fumarat..... 10 mg
- Tá dược vừa đủ..... 1 viên

(Cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat 100 mesh, copovidon, crospovidon, silic dioxyd keo, magnesi stearat, Opadry AMB pink)

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén tròn, bao phim màu hồng, hai mặt khum, một mặt có chữ S, mặt kia có gạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ × 10 viên.

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ:

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực ổn định mạn tính.

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

NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG:

Cách dùng:

Thuốc dùng theo đường uống.

Liều lượng của bisoprolol fumarat được bác sĩ điều chỉnh theo từng người bệnh và được hiệu chỉnh tùy theo đáp ứng của bệnh và sự dung nạp của người bệnh, thường cách nhau ít nhất 2 tuần.

Liều lượng:

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

Liều đầu tiên thường dùng: 2,5 - 5 mg, mỗi ngày một lần; người bệnh có bệnh co thắt phế quản bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg, mỗi ngày một lần. Có thể tăng dần liều dung nạp tới mức tối đa 20 mg, một lần mỗi ngày.

- Điều trị suy tim mạn ổn định:

Việc điều trị phải do bác sĩ chuyên khoa tim mạch theo dõi. Trước khi điều trị bisoprolol, người bệnh bị suy tim mạn không có đợt cấp tính trong vòng 6 tuần và phải được điều trị ổn định. Sau đó bắt đầu dùng thêm bisoprolol vào phác đồ điều trị với nguyên tắc khởi đầu dùng liều thấp và tăng dần chậm, theo các bước sau:

Bước 1: 1,25 mg/lần/ngày* (uống vào buổi sáng) trong 2 tuần. Nếu dung nạp được, chuyển sang bước 2.

Bước 2: 2,5 mg/lần/ngày* trong 2 tuần, nếu dung nạp được tốt, chuyển sang bước 3.

Bước 3: 5 mg/lần/ngày* trong 4 tuần sau, nếu dung nạp tốt, chuyển sang bước 4.

Bước 4: 7,5 mg/lần/ngày* trong 4 tuần sau, nếu dung nạp tốt, chuyển sang bước 5.

Bước 5: 10 mg/lần/ngày để điều trị duy trì.

Sau khi bắt đầu cho liều đầu tiên 1,25 mg, người bệnh được theo dõi trong vòng 4 giờ (đặc biệt theo dõi huyết áp, tần số tim, rối loạn dẫn truyền, các dấu hiệu suy tim nặng lên).

Liều tối đa khuyến cáo: 10 mg/lần/ngày.

Điều trị suy tim mạn ổn định bằng bisoprolol là một điều trị lâu dài, không được ngừng đột ngột, có thể làm suy tim nặng lên. Nếu cần ngừng, phải giảm liều dần dần, chia liều ra một nửa mỗi tuần.

- Suy gan hoặc suy thận:

Bệnh nhân có tổn thương thận ($Cl_{cr} < 40$ ml/phút) hoặc tổn thương gan nên khởi đầu liều 2,5 mg/lần/ngày; phải hết sức thận trọng tăng liều ở những người bệnh này.

Bệnh nhân có $Cl_{cr} < 20$ ml/phút, có cơn đau thắt ngực và tăng huyết áp có kèm tổn thương gan nặng không nên dùng quá 10 mg/lần/ngày.

Người cao tuổi: Không cần phải hiệu chỉnh liều.

Trẻ em: Chưa có số liệu. Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

*Lưu ý:

+ Liều 5 mg: Bẻ đôi viên thuốc theo gạch ngang trên viên, uống $\frac{1}{2}$ viên.

+ Liều 1,25 mg, 2,5 mg và 7,5 mg: Nên sử dụng các chế phẩm khác có hàm lượng phù hợp.

KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY:

Người bệnh có sốc do tim, suy tim cấp, suy tim chưa kiểm soát được bằng điều trị nền, suy tim độ III hoặc độ IV với chức năng co bóp thất trái thấp ($EF < 30\%$), block nhĩ - thất độ hai hoặc ba và nhịp tim chậm xoang (dưới 60 ml/phút trước khi điều trị), bệnh nút xoang.

Hen nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Hội chứng Reynaud nặng.

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

Huyết áp thấp (< 100 mmHg).

Toan chuyển hóa.

Mẫn cảm với bisoprolol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Rất thường gặp, tần suất xảy ra $\geq 1/10$

Tim mạch: Nhịp tim chậm.

Thường gặp, $1/100 \leq$ tần suất xảy ra $< 1/10$

Tim mạch: Suy tim.

Thần kinh: Chóng mặt, nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón.

Mạch máu: Cảm giác lạnh hoặc tê ở các chi, hạ huyết áp.

Chung: Suy nhược, mệt mỏi.

Ít gặp, $1/1000 \leq$ tần suất xảy ra $< 1/100$

Tim mạch: Rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất.

Cơ xương: Yếu cơ, chuột rút.

Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Hô hấp: Co thắt phế quản ở bệnh nhân hen phế quản hoặc có tiền sử bệnh đường hô hấp.

Hiếm gặp, $1/10000 \leq$ tần suất xảy ra $< 1/1000$



Handwritten signature or mark.

Xét nghiệm: Tăng triglycerid, tăng enzym gan (*Aspartate amino transferase, alanine amino transferase*).

Thần kinh: Ngất.

Thị giác: Giảm tiết nước mắt (cần phải xem xét nếu bệnh nhân sử dụng kính áp tròng).

Thính giác: Rối loạn thính giác.

Hô hấp: Viêm mũi dị ứng.

Da và các mô dưới da: Phản ứng quá mẫn như ngứa, đỏ bừng, phát ban.

Gan: Viêm gan.

Sinh sản: Rối loạn chức năng sinh sản.

Tâm thần: Ác mộng, ảo giác.

Rất hiếm gặp, tần suất xảy ra < 1/10000

Thị giác: Viêm kết mạc.

Da và các mô dưới da: Các thuốc chẹn beta có thể gây ra hoặc làm trầm trọng hơn bệnh vẩy nến hoặc gây ra phát ban vẩy nến, rụng tóc.

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY

Cần thông báo với bác sĩ hoặc dược sĩ các thuốc khác đang sử dụng hoặc vừa sử dụng, đặc biệt là các thuốc sau:

Thuốc chống loạn nhịp (ví dụ như quinidin, disopyramid, lidocain, phenytoin, flecainid, propafenon, amiodaron...).

Thuốc chẹn kênh calci (ví dụ như verapamil, diltiazem, felodipin, amlodipin...).

Thuốc hạ huyết áp tác động lên thần kinh trung ương (ví dụ clonidin, methyldopa, moxonidin, rilmenidin...).

Thuốc chống rối loạn tuyến giáp.

Các thuốc chẹn beta tác dụng tại chỗ (ví dụ thuốc nhỏ mắt dùng điều trị tăng nhãn áp).

Insulin và các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường đường uống.

Thuốc gây tê.

Digitalis glycosid.

Các thuốc kháng viêm không steroid.

Thuốc chủ vận beta (ví dụ isoprenalin, dobutamin...).

Các thuốc cường giao cảm kích thích trên cả hai thụ thể beta và alpha adrenergic (ví dụ như norepinephrin, epinephrin).

Các thuốc trị tăng huyết áp hoặc các thuốc có khả năng hạ huyết áp (ví dụ thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturat, phenothiazin...).

Mefloquin, thuốc ức chế monoamine oxidase, dẫn chất ergotamin, rifampicin, cimetidin, hydralazin, digoxin.

CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC

Nếu quên thuốc chỉ cần dùng liều kế tiếp theo lịch uống thuốc bình thường. Không được uống gấp đôi liều.

CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

ĐẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Các dấu hiệu quá liều thuốc gồm có nhịp tim chậm, hạ huyết áp và ngủ lịm và nếu nặng, mê sảng, hôn mê, co giật và ngừng hô hấp. Suy tim sung huyết, co thắt phế quản và giảm glucose huyết có thể xảy ra, đặc biệt ở người đã có sẵn bệnh ở các cơ quan này.

CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO

Trong trường hợp quá liều, người bệnh cần đến gặp ngay bác sĩ hoặc các cơ sở y tế gần nhất.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

Người bệnh suy tim: Thuốc có thể dẫn đến suy giảm thêm co bóp của cơ tim và thúc đẩy suy tim nặng hơn. Tuy nhiên, ở một số người bệnh có suy tim sung huyết còn bù có thể cần phải dùng thuốc này. Trong trường hợp này, phải dùng thuốc một cách thận trọng. Thuốc chỉ được dùng khi đã điều trị suy tim với các thuốc cơ bản (thuốc lợi tiểu, digitalis, ức chế enzym chuyển) dưới sự kiểm soát chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa.

Thuốc có thể gây tăng số cơn đau thắt ngực kiểu Prinzmetal.

Ngừng điều trị đột ngột: Không được ngừng dùng thuốc khi chưa có lời khuyên của bác sĩ.

Bệnh động mạch ngoại biên: Thuốc có thể thúc đẩy hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng của suy động mạch ở người bị bệnh tắc động mạch ngoại biên.

Bệnh co thắt phế quản: Tham vấn ý kiến của bác sĩ hoặc dược sĩ.

Gây mê và đại phẫu thuật: Tham vấn ý kiến của bác sĩ hoặc dược sĩ.

Đái tháo đường và hạ glucose huyết: Thuốc có thể che lấp các biểu hiện của hạ glucose huyết, đặc biệt nhịp tim nhanh. Thận trọng khi người bệnh hay bị hạ glucose huyết, hoặc người bệnh đái tháo đường đang dùng insulin hoặc các thuốc hạ glucose huyết đường uống.

Nhiễm độc do tuyến giáp: Thuốc có thể che lấp các dấu hiệu lâm sàng của tăng năng tuyến giáp, như nhịp tim nhanh. Việc ngừng thuốc đột ngột có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng của cường chức năng tuyến giáp hoặc có thể thúc đẩy xảy ra cơn bão giáp.

Suy giảm chức năng gan và thận: Tham vấn ý kiến của bác sĩ hoặc dược sĩ.

Bệnh nhân có bệnh vẩy nến hoặc có tiền sử bệnh vẩy nến: Tham vấn ý kiến của bác sĩ hoặc dược sĩ.

Bệnh nhân có bệnh khối u hồng cầu: Tham vấn ý kiến của bác sĩ hoặc dược sĩ.

Thuốc có chứa thành phần lactose. Người bệnh có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Trường hợp có thai

Nếu bạn có thai hay có ý định mang thai, nên thông báo cho bác sĩ để quyết định có dùng thuốc hay không.

Trường hợp cho con bú

Không có dữ liệu về sự bài tiết bisoprolol trong sữa người hoặc sự an toàn của trẻ sơ sinh phơi nhiễm với bisoprolol. Do đó, không nên cho con bú trong quá trình sử dụng thuốc.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Thuốc có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc, cần thận trọng đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc khi điều chỉnh liều, hoặc uống rượu khi đang dùng thuốc.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ, DƯỢC SĨ

Cần thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ bất kỳ những tác dụng không mong muốn nào xảy ra trong khi dùng thuốc, kể cả những tác dụng phụ không được liệt kê trong mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN.

Người bệnh sử dụng thuốc khác khi đang điều trị với bisoprolol fumarat.

Có các bệnh lý kèm theo (tim mạch, gan, thận...).

Phụ nữ mang thai hoặc có kế hoạch mang thai.

Phụ nữ cho con bú.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ
HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sản xuất tại:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI
(Savipharma J.S.C)

Lô Z.01-02-03a Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax: (84.8) 37700145

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

B. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

ĐƯỢC LỰC HỌC

Được lý và cơ chế tác dụng

Bisoprolol là thuốc chẹn chọn lọc β_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. Với liều thấp, bisoprolol ức chế chọn lọc đáp ứng với kích thích adrenalin bằng cách cạnh tranh chẹn thụ thể β_2 adrenergic của cơ trơn phế quản và thành mạch. Với liều cao (thí dụ 20 mg hoặc hơn), tính chất chọn lọc của thụ thể β_1 thường giảm xuống và thuốc sẽ cạnh tranh ức chế cả hai thụ thể β_1 và β_2 .

Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol có thể gồm những yếu tố sau: Giảm lưu lượng tim, ức chế thận giải phóng renin và giảm tác động của thần kinh giao cảm đi từ các trung tâm vận mạch ở não. Tác dụng nổi bật nhất của bisoprolol là làm giảm tần số tim, cả lúc nghỉ lẫn lúc gắng sức. Bisoprolol làm giảm lưu lượng của tim lúc nghỉ và khi gắng sức, kèm theo ít thay đổi về thể tích máu tổng ra trong mỗi lần tim bóp và chỉ làm tăng ít áp lực nhĩ phải hoặc áp lực mao mạch phổi bất lúc nghỉ và lúc gắng sức. Tác dụng tốt của các thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim mạn sung huyết được cho chủ yếu là do ức chế các tác động của hệ thần kinh giao cảm.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Bisoprolol hầu như được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc. Vì thuốc chỉ qua chuyển hóa bước đầu rất ít nên sinh khả dụng qua đường uống khoảng 90%. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt từ 2 - 4 giờ.

Phân bố

Khoảng 30% thuốc gắn vào protein huyết tương. Thuốc hòa tan vừa phải trong lipid.

Chuyển hóa

Thuốc chuyển hóa ở gan.

Thải trừ

Thuốc bài tiết trong nước tiểu, khoảng 50% dưới dạng không đổi và 50% dưới dạng chất chuyển hóa. Thời gian bán thải ở huyết tương từ 10 đến 12 giờ.

Ở người cao tuổi, thời gian bán thải (nửa đời thải trừ) trong huyết tương hơi kéo dài hơn so với người trẻ tuổi, tuy nồng độ trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng lên, nhưng không có sự khác nhau có ý nghĩa về mức độ tích lũy bisoprolol giữa người trẻ tuổi và người cao tuổi.

Ở người có hệ số thanh thải creatinin dưới 40 ml/phút, thời gian bán thải trong huyết tương tăng gấp khoảng 3 lần so với người bình thường.

Ở người xơ gan, tốc độ thải trừ bisoprolol thay đổi nhiều hơn và thấp hơn có ý nghĩa so với người bình thường (8,3 - 21,7 giờ).

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực ổn định mạn tính.

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

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng:

Thuốc dùng theo đường uống.



[Handwritten signature]

Liều lượng của bisoprolol fumarat phải được điều chỉnh theo từng người bệnh và được hiệu chỉnh tùy theo đáp ứng của bệnh và sự dung nạp của người bệnh, thường cách nhau ít nhất 2 tuần.

Liều lượng:

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

Liều đầu tiên thường dùng: 2,5 - 5 mg, mỗi ngày một lần; người bệnh có bệnh cơ thắt phế quản bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg, mỗi ngày một lần. Có thể tăng dần liều dung nạp tới mức tối đa 20 mg, một lần mỗi ngày.

- Điều trị suy tim mạn ổn định:

Trước khi điều trị bisoprolol, người bệnh bị suy tim mạn không có đợt cấp tính trong vòng 6 tuần và phải được điều trị ổn định. Sau đó bắt đầu dùng thêm bisoprolol vào phác đồ điều trị với nguyên tắc khởi đầu dùng liều thấp và tăng dần chậm, theo các bước sau:

Bước 1: 1,25 mg/lần/ngày* (uống vào buổi sáng) trong 2 tuần. Nếu dung nạp được, chuyển sang bước 2.

Bước 2: 2,5 mg/lần/ngày* trong 2 tuần, nếu dung nạp được tốt, chuyển sang bước 3.

Bước 3: 5 mg/lần/ngày* trong 4 tuần sau, nếu dung nạp tốt, chuyển sang bước 4.

Bước 4: 7,5 mg/lần/ngày* trong 4 tuần sau, nếu dung nạp tốt, chuyển sang bước 5.

Bước 5: 10 mg/lần/ngày để điều trị duy trì.

Sau khi bắt đầu cho liều đầu tiên 1,25 mg, phải theo dõi người bệnh trong vòng 4 giờ (đặc biệt theo dõi huyết áp, tần số tim, rối loạn dẫn truyền, các dấu hiệu suy tim nặng lên).

Liều tối đa khuyến cáo: 10 mg/lần/ngày.

Liều điều chỉnh không phải theo đáp ứng lâm sàng mà theo mức độ dung nạp được thuốc để đi đến liều đích. Ở một số người bệnh có thể xuất hiện các tác dụng phụ, nên không thể đạt được liều tối đa khuyến cáo. Nếu cần, phải giảm liều dần dần. Trong trường hợp cần thiết, phải ngừng điều trị, rồi lại tiếp tục điều trị lại. Trong thời gian điều chỉnh liều, khi suy tim nặng lên hoặc không dung nạp thuốc, phải giảm liều, thậm chí phải ngừng ngay điều trị nếu cần (hạ huyết áp nặng, suy tim nặng lên kèm theo phù phổi cấp, sốc tim, nhịp tim chậm hoặc block nhĩ - thất).

Điều trị suy tim mạn ổn định bằng bisoprolol là một điều trị lâu dài, không được ngừng đột ngột, có thể làm suy tim nặng lên. Nếu cần ngừng, phải giảm liều dần dần, chia liều ra một nửa mỗi tuần.

- Suy gan hoặc suy thận:

Bệnh nhân có tổn thương thận ($Cl_{cr} < 40$ ml/phút) hoặc tổn thương gan nên khởi đầu liều 2,5 mg/lần/ngày; phải hết sức thận trọng tăng liều ở những người bệnh này.

Bệnh nhân có $Cl_{cr} < 20$ ml/phút, có cơn đau thắt ngực và tăng huyết áp có kèm tổn thương gan nặng không nên dùng quá 10 mg/lần/ngày.

Người cao tuổi: Không cần phải hiệu chỉnh liều.

Trẻ em: Chưa có số liệu. Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

*Lưu ý:

+ Liều 5 mg: Bẻ đôi viên thuốc theo gạch ngang trên viên, uống $\frac{1}{2}$ viên.

+ Liều 1,25 mg, 2,5 mg và 7,5 mg: Nên sử dụng các chế phẩm khác có hàm lượng phù hợp.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Người bệnh có sốc do tim, suy tim cấp, suy tim chưa kiểm soát được bằng điều trị nền, suy tim độ III hoặc độ IV với chức năng co bóp thất trái thấp ($EF < 30\%$), block nhĩ - thất độ hai hoặc ba và

nhịp tim chậm xoang (dưới 60 ml/phút trước khi điều trị), bệnh nút xoang.

Hen nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Hội chứng Reynaud nặng.

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

Huyết áp thấp (< 100 mmHg).

Toan chuyển hóa.

Mẫn cảm với bisoprolol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Suy tim: Kích thích giao cảm là một tác động cần thiết hỗ trợ chức năng tuần hoàn trong giai đoạn bắt đầu suy tim sung huyết và sự chẹn beta có thể dẫn đến suy giảm thêm co bóp của cơ tim và thúc đẩy suy tim nặng hơn. Tuy nhiên, ở một số người bệnh có suy tim sung huyết còn bù có thể cần phải dùng thuốc này. Trong trường hợp này, phải dùng thuốc một cách thận trọng. Thuốc chỉ được dùng khi đã điều trị suy tim với các thuốc cơ bản (thuốc lợi tiểu, digitalis, ức chế enzym chuyển) dưới sự kiểm soát chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa.

Thuốc có thể gây tăng số cơn đau thắt ngực kiểu Prinzmetal.

Với người bệnh không có tiền sử suy tim: Sự ức chế liên tục cơ tim của các thuốc chẹn beta ở một vài bệnh nhân có thể dẫn tới suy tim. Khi có dấu hiệu hoặc các triệu chứng đầu tiên của suy tim, cần phải xem xét việc ngừng dùng bisoprolol. Trong một số trường hợp, có thể tiếp tục liệu pháp chẹn beta trong khi điều trị suy tim với các thuốc khác.

Ngừng điều trị đột ngột: Đau thắt ngực nặng lên và trong một số trường hợp, nhồi máu cơ tim hoặc loạn nhịp thất xuất hiện ở người bị bệnh động mạch vành sau khi ngừng đột ngột thuốc chẹn beta. Do đó cần phải nhắc nhở những người bệnh này là không được ngừng dùng thuốc khi chưa có lời khuyên của thầy thuốc. Ngay cả với người bệnh chưa rõ bệnh động mạch vành, nên khuyến khích giảm dần bisoprolol trong khoảng một tuần dưới sự theo dõi cẩn thận của thầy thuốc. Nếu các triệu chứng cai thuốc xảy ra, nên dùng thuốc lại ít nhất trong một thời hạn.

Bệnh động mạch ngoại biên: Các thuốc chẹn beta có thể thúc đẩy hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng của suy động mạch ở người bị bệnh tắc động mạch ngoại biên. Cần thận trọng đối với các người bệnh này.

Bệnh cơ thắt phế quản: Nói chung, người bệnh có bệnh cơ thắt phế quản không được dùng các thuốc chẹn beta. Tuy vậy, do tính chất chọn lọc tương đối β_1 , có thể dùng thận trọng bisoprolol ở người bệnh có bệnh cơ thắt phế quản không đáp ứng với hoặc không thể dung nạp với điều trị chống tăng huyết áp khác. Vì tính chọn lọc β_1 không tuyệt đối, phải dùng liều bisoprolol thấp nhất có thể được, và bắt đầu với liều 2,5 mg. Phải có sẵn một thuốc chủ vận β_2 (giãn phế quản).

Gây mê và đại phẫu thuật: Nếu cần phải tiếp tục điều trị với bisoprolol gần lúc phẫu thuật, phải đặc biệt thận trọng khi dùng các thuốc gây mê làm suy giảm chức năng cơ tim, như ether, cyclopropan và trichloroethylen.

Đái tháo đường và hạ glucose huyết: Các thuốc chẹn beta có thể che lấp các biểu hiện của hạ glucose huyết, đặc biệt nhịp tim nhanh. Các thuốc chẹn beta không chọn lọc có thể làm tăng mức hạ glucose huyết bởi insulin và làm chậm sự phục hồi nồng độ glucose huyết thanh. Do tính chất chọn lọc β_1 , điều này ít có khả năng xảy ra với bisoprolol. Tuy nhiên cần phải cảnh báo người bệnh hay bị hạ glucose huyết, hoặc người bệnh đái tháo đường đang dùng insulin hoặc các thuốc hạ glucose huyết uống về khả năng này, và phải dùng bisoprolol một cách thận trọng.

Nhiễm độc do tuyến giáp: Sự chẹn beta-adrenergic có thể che lấp các dấu hiệu lâm sàng của tăng năng tuyến giáp, như nhịp tim nhanh. Việc ngừng đột ngột liệu pháp chẹn beta có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng của cường chức năng tuyến giáp hoặc có thể thúc đẩy xảy ra cơn bão giáp.

Suy giảm chức năng thận và gan: Cần hiệu chỉnh liều bisoprolol một cách cẩn thận đối với người bệnh suy thận hoặc suy gan.

Bệnh nhân có bệnh vảy nến hoặc có tiền sử bệnh vảy nến chỉ nên sử dụng thuốc chẹn beta bisoprolol sau khi đã cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

Ở những bệnh nhân có khối u hồng cầu, chỉ sử dụng bisoprolol sau khi đã chặn thụ thể alpha.

Thuốc có chứa thành phần lactose. Người bệnh có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Trường hợp có thai

Bisoprolol có thể ảnh hưởng xấu đến phụ nữ có thai và/hoặc bào thai, trẻ sơ sinh. Nói chung, các thuốc chẹn beta-adrenergic làm giảm dòng máu qua nhau thai dẫn đến chậm phát triển bào thai, hư thai hoặc sinh non. Các tác dụng phụ (như hạ glucose huyết và nhịp tim chậm) có thể xảy ra ở thai nhi và trẻ sơ sinh.

Không nên dùng bisoprolol trong thời kỳ mang thai. Nếu cần thiết phải điều trị với bisoprolol thì nên theo dõi lượng máu lưu thông và sự phát triển của bào thai. Trong trường hợp có những ảnh hưởng xấu đến bào thai nên xem xét thay đổi điều trị. Trẻ sơ sinh phải được theo dõi chặt chẽ. Các triệu chứng hạ glucose huyết và nhịp tim chậm thường xảy ra trong 3 ngày đầu.

Trường hợp cho con bú

Không có dữ liệu về sự bài tiết bisoprolol trong sữa người hoặc sự an toàn của trẻ sơ sinh phơi nhiễm với bisoprolol. Do đó, không nên cho con bú trong quá trình sử dụng thuốc.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Thuốc có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc, cần thận trọng đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc khi điều chỉnh liều, hoặc uống rượu khi đang dùng thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Không khuyến cáo kết hợp bisoprolol với các thuốc:

Thuốc chống loạn nhịp nhóm I (ví dụ như quinidin, disopyramid, lidocain, phenytoin, flecainid, propafenon): Có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất và ảnh hưởng đến sự co bóp của tim.

Thuốc chẹn kênh calci nhóm non-dihydropyridin (verapamil và diltiazem): Có thể ảnh hưởng tiêu cực đến sự co bóp và dẫn truyền nhĩ - thất. Tiêm truyền tĩnh mạch ở bệnh nhân điều trị với thuốc chẹn beta có thể dẫn đến hạ huyết áp nặng và block nhĩ - thất.

Thuốc hạ huyết áp tác động lên thần kinh trung ương (ví dụ clonidin, methyl dopa, moxonidin, rilmenidin): Có thể làm giảm tính giao cảm ở trung tâm dẫn đến làm giảm nhịp tim, giảm thể tích máu tim bơm ra và giãn mạch. Ngừng thuốc đột ngột, đặc biệt khi đã ngưng dùng thuốc chẹn beta trước đó, có thể làm tăng nguy cơ "tăng huyết áp dội ngược".

Cần thận trọng khi kết hợp bisoprolol với các thuốc:

Thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin (ví dụ như felodipin, amlodipin): Sử dụng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và tăng nguy cơ giảm chức năng co bóp của tâm thất ở bệnh nhân suy tim.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (như amiodaron): Có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất.

Thuốc chống rối loạn tuyến giáp: Sử dụng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất và nguy cơ gây nhịp tim chậm.

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

Insulin và các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường đường uống: Tăng tác dụng hạ glucose huyết. Thuốc chẹn beta có thể che dấu các triệu chứng hạ glucose huyết.

Thuốc gây tê: Có thể làm giảm nhẹ nhịp tim và tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Digitalis glycosid: Có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất, giảm nhịp tim.

Các thuốc kháng viêm không steroid (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug: NSAID*): NSAID có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol.

Thuốc chủ vận beta (ví dụ isoprenalin, dobutamin): Kết hợp với bisoprolol có thể làm giảm tác dụng của cả hai thuốc.

Các thuốc cường giao cảm kích thích trên cả hai thụ thể beta và alpha adrenergic (ví dụ như norepinephrin, epinephrin): Kết hợp với bisoprolol làm lộ tác dụng co mạch liên quan đến thụ thể alpha adrenergic của các thuốc cường giao cảm dẫn đến làm tăng huyết áp và làm trầm trọng thêm bệnh chân đau cách hồi.

Sử dụng đồng thời với các thuốc trị tăng huyết áp hoặc các thuốc có khả năng hạ huyết áp (ví dụ thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturat, phenothiazin): Có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Các thuốc có thể xem xét kết hợp với bisoprolol fumarat

Mefloquin: Tăng nguy cơ nhịp tim chậm.

Thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO) (trừ thuốc ức chế MAO-B): Tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế beta nhưng cũng có nguy cơ bị các cơn tăng huyết áp.

Dẫn chất ergotamin: Làm trầm trọng thêm các rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

Việc sử dụng đồng thời rifampicin, barbiturat làm tăng chuyển hóa dẫn đến làm giảm nồng độ bisoprolol trong huyết tương. Ngược lại, cimetidin, hydralazin làm giảm chuyển hóa và giảm dòng máu đến gan nên làm giảm sự thanh thải của thuốc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Bisoprolol được dung nạp tốt ở phần lớn người bệnh. Phần lớn các ADR ở mức độ nhẹ và nhất thời. Tỷ lệ người bệnh phải ngừng điều trị do các ADR là 3,3% đối với người bệnh dùng bisoprolol và 6,8% đối với người bệnh dùng placebo.

Rất thường gặp, ADR $\geq 1/10$

Tim mạch: Nhịp tim chậm.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Tim mạch: Suy tim.

Thần kinh: Chóng mặt, nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón.

Mạch máu: Cảm giác lạnh hoặc tê ở các chi, hạ huyết áp.

Chung: Suy nhược, mệt mỏi.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

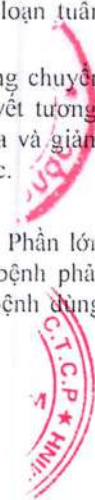
Tim mạch: Rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất.

Cơ xương: Yếu cơ, chuột rút.

Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Hô hấp: Co thắt phế quản ở bệnh nhân hen phế quản hoặc có tiền sử bệnh đường hô hấp.

Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$



Xét nghiệm: Tăng triglycerid, tăng enzym gan (*Aspartate amino transferase, alanine amino transferase*).

Thần kinh: Ngất.

Thị giác: Giảm tiết nước mắt (cần phải xem xét nếu bệnh nhân sử dụng kính áp tròng).

Thính giác: Rối loạn thính giác.

Hô hấp: Viêm mũi dị ứng.

Da và các mô dưới da: Phản ứng quá mẫn như ngứa, đỏ bừng, phát ban.

Gan: Viêm gan.

Sinh sản: Rối loạn chức năng sinh sản.

Tâm thần: Ác mộng, ảo giác.

Rất hiếm gặp, ADR < 1/10000

Thị giác: Viêm kết mạc.

Da và các mô dưới da: Các thuốc chẹn beta có thể gây ra hoặc làm trầm trọng hơn bệnh vẩy nến hoặc gây ra phát ban vẩy nến, rụng tóc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra ADR với các biểu hiện trên, có thể xử trí như các trường hợp của triệu chứng quá liều (xem mục Quá liều và cách xử trí)

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các dấu hiệu quá liều thuốc gồm có nhịp tim chậm, hạ huyết áp và ngủ lịm và nếu nặng, mê sảng, hôn mê, co giật và ngừng hô hấp. Suy tim sung huyết, co thắt phế quản và giảm glucose huyết có thể xảy ra, đặc biệt ở người đã có sẵn bệnh ở các cơ quan này.

Nếu xảy ra quá liều, phải ngừng bisoprolol và điều trị hỗ trợ và triệu chứng. Có một số ít dữ liệu gợi ý bisoprolol không thể bị thẩm tách.

Nhịp tim chậm: Tiêm tĩnh mạch atropin. Nếu đáp ứng không đầy đủ, có thể dùng thận trọng isoproterenol hoặc một số 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 (isoproterenol hoặc một thuốc chủ vận alpha-adrenergic). 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 sung huyết: Thực hiện biện pháp thông thường (dùng digitalis, thuốc lợi tiểu, thuốc làm tăng lực co cơ, thuốc giãn mạch).

Co thắt phế quản: Dùng một thuốc giãn phế quản như isoproterenol và/hoặc aminophyllin.

Hạ glucose huyết: Tiêm tĩnh mạch glucose hoặc glucagon.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 29 tháng 5 năm 2017

KT. Tổng Giám đốc

Phó Tổng Giám đốc (KH-CN) /



ĐS. Nguyễn Hữu Minh



CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
CỤC TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng