



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA (SaViPharm 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: (84.28) 37700142-143-144 / Fax: (84.28) 37700145

Mẫu nhãn hộp

MẪU NHÃN DĂNG KÝ

SaVi Prolol Plus HCT 5/6.25



	THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa Bisoprolol fumarate 5 mg Hydrochlorothiazide 6,25 mg Tá dược vừa đủ 1 viên CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC : Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.	BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng. TIÊU CHUẨN : TCCS ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM	SĐK / Reg. No.: Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA (SaVipharma J.S.C) Lô 2.01-02-03a Khu công nghiệp trong Khu chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh
--	--	--	---

Mẫu nhãn vỉ

SỐ LỘ SX

HD :

Rx

SaVi Prolol Plus HCT 5/6.25
Bisoprolol fumarate 5 mg
Hydrochlorothiazide 6,25 mg

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA
SaVipharma J.S.C

TRÁCH NHIỆM THUẦN VỊN

Rx

SaVi Prolol Plus HCT 5/6.25
Bisoprolol fumarate 5 mg
Hydrochlorothiazide 6,25 mg

SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
SaVipharma J.S.C

TRÁCH NHIỆM THUẦN VỊN

Rx

SaVi Prolol Plus HCT 5/6.25
Bisoprolol fumarate 5 mg
Hydrochlorothiazide 6,25 mg

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA
SaVipharma J.S.C

TRÁCH NHIỆM THUẦN VỊN

Rx

SaVi Prolol Plus HCT 5/6.25
Bisoprolol fumarate 5 mg
Hydrochlorothiazide 6,25 mg

SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
SaVipharma J.S.C

TRÁCH NHIỆM THUẦN VỊN

Rx

SaVi Prolol Plus HCT 5/6.25
Bisoprolol fumarate 5 mg
Hydrochlorothiazide 6,25 mg

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA
SaVipharma J.S.C

TRÁCH NHIỆM THUẦN VỊN

TP. Hồ Chí Minh, ngày 28 tháng 8 năm 2019

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (Chất lượng – KHCN)



DS. LÊ THANH BÌNH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx **SaViProlol Plus HCT 5/6.25**

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén bao phim SaViProlol Plus HCT 5/6.25)

Thành phần dược chất:

Bisoprolol fumarate 5 mg

Hydrochlorothiazide 6,25 mg

Thành phần tá dược:

Anhydrous calcium hydrogen phosphate, microcrystalline cellulose 102, pregelatinised starch, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose 606, polyethylene glycol 6000, red ferric oxide, yellow ferric oxide, titanium dioxide, talc.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén tròn, bao phim màu nâu nhạt, cạnh và thành viên lành lặn

CHỈ ĐỊNH

SaViProlol Plus HCT 5/6.25 được chỉ định để kiểm soát tình trạng tăng huyết áp.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liệu pháp bisoprolol là phương pháp điều trị hiệu quả tăng huyết áp ở liều 2,5 mg đến 40 mg dùng một lần mỗi ngày, trong khi hydrochlorothiazide có hiệu quả ở liều 12,5 mg-50 mg.

Trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị kết hợp bisoprolol/hydrochlorothiazide khi sử dụng các liều kết hợp bisoprolol từ 2,5 mg đến 20 mg và liều hydrochlorothiazide từ 6,25 mg đến 25 mg, tác dụng hạ huyết áp tăng theo tỷ lệ thuận với tăng liều của từng thành phần.

Các tác dụng không mong muốn của bisoprolol là một hỗn hợp các hiện tượng phụ thuộc vào liều dùng (chủ yếu là nhịp tim chậm, tiêu chảy, suy nhược và mệt mỏi) và các hiện tượng độc lập với liều (ví dụ thỉnh thoảng phát ban) và của hydrochlorothiazide là một hỗn hợp các sự kiện phụ thuộc vào liều (chủ yếu là hạ potassium huyết) và hiện tượng độc lập với liều (ví dụ có thể viêm tụy), hiện tượng phụ thuộc vào liều lượng xảy ra phổ biến hơn nhiều so với các hiện tượng độc lập với liều.

Phác đồ hướng dẫn điều trị theo đáp ứng lâm sàng

Bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát được với các liều từ 2,5 mg – 20 mg bisoprolol hàng ngày có thể được thay thế với kết hợp bisoprolol fumarate + hydrochlorothiazide. Bệnh nhân có huyết áp được kiểm soát đầy đủ với liều 50 mg hydrochlorothiazide hàng ngày, nhưng mất potassium huyết đáng kể với phác đồ này, có thể đạt được kiểm soát tương tự về huyết áp mà

không có rối loạn chất điện giải nếu chuyển sang dùng kết hợp bisoprolol fumarate + hydrochlorothiazide.

Trị liệu khởi đầu

Điều trị hạ huyết áp có thể được bắt đầu với liều thấp nhất của kết hợp bisoprolol fumarate + hydrochlorothiazide 2,5 mg/6,25 mg (B/HCT) uống 1 viên mỗi ngày một lần. Sau điều chỉnh liều (cách quãng 14 ngày) có thể thực hiện tăng liều với viên kết hợp bisoprolol fumarate + hydrochlorothiazide lên đến liều khuyến cáo tối đa 20 mg/12,5 mg (tức hai lần liều 10 mg/6,25 mg) uống mỗi ngày một lần khi thích hợp.

Trị liệu thay thế

Sự kết hợp này có thể được thay thế cho các thành phần riêng lẻ khi cần tăng liều.

Ngừng trị liệu

Nếu muốn ngưng điều trị với bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide, cần lên kế hoạch để đạt được dần dần trong thời gian khoảng 2 tuần. Bệnh nhân phải được giám sát cẩn thận.

Bệnh nhân suy thận hoặc gan

Phải thận trọng khi sử dụng và điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan hoặc rối loạn chức năng thận. Vì không có dữ liệu cho thấy hydrochlorothiazide có thể bị thẩm tách và có một số dữ liệu cho thấy bisoprolol không bị thẩm tách, không cần thiết thay thế thuốc ở bệnh nhân lọc thận.

Bệnh nhân cao tuổi

Liều dùng điều chỉnh trên cơ sở tuổi tác thường không cần thiết, trừ khi có rối loạn chức năng thận hoặc gan đáng kể.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có ít nhất 270 bệnh nhân được điều trị với bisoprolol fumarate kết hợp hydrochlorothiazide (HCT) có độ tuổi từ 60 trở lên. HCT làm tăng thêm đáng kể tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol ở những bệnh nhân cao tuổi tăng huyết áp. Không có sự khác biệt tổng thể về hiệu quả hoặc an toàn được quan sát thấy giữa các bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Một báo cáo kinh nghiệm lâm sàng khác cho thấy không có sự khác biệt trong đáp ứng thuốc giữa các bệnh nhân cao tuổi và trẻ hơn, nhưng độ nhạy cảm của một số cá nhân lớn tuổi không thể loại trừ.

Bệnh nhân trẻ em

Không có dữ liệu đối với bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Thuốc này chống chỉ định cho bệnh nhân có tình trạng sau:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc, các thuốc lợi tiểu thiazide hoặc các dẫn xuất sulphonamide khác.
- Suy tim cấp tính hoặc suy tim mất bù cần điều trị thuốc cơ cơ đường tiêm tĩnh mạch.
- Sốc tim.
- Block nhĩ thất độ II hoặc III.
- Hội chứng nút xoang.
- Block xoang-nhĩ.
- Nhịp tim chậm.
- Hen suyễn nặng.
- Tác động mạch ngoại vi và hội chứng Raynaud dạng nặng.
- U tế bào ưa crom.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinine ≤ 30 ml/phút).
- Suy gan nặng.
- Toan chuyển hóa.
- Hạ kali huyết kéo dài.
- Suy tim.
- Chậm nhịp xoang nặng.
- Vô niệu.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo

Bisoprolol fumarate

Suy tim

Kích thích giao cảm là một thành phần 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 cơ 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 thêm vào khi đã có điều trị suy tim với các thuốc cơ bản (thuốc lợi tiểu, digitalis, ức chế enzyme chuyển) dưới sự kiểm soát chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa.

Bệnh nhân không có bệnh sử suy tim

Trong một số bệnh nhân thuốc chẹn beta có thể tiếp tục gây suy yếu (chèn ép) cơ tim và thúc đẩy tình trạng suy tim. Dựa trên những dấu hiệu đầu tiên hoặc các triệu chứng của suy tim, cần xem xét việc ngừng bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide. Trong một số trường hợp, việc điều trị với bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide có thể được tiếp tục trong khi tình trạng suy tim được điều trị với các thuốc khác.

Ngừng điều trị đột ngột

Các đợt cấp của đau thắt ngực và trong một số trường hợp, nhồi máu cơ tim hoặc loạn nhịp tâm thất đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị bệnh động mạch vành xác định sau khi đột ngột ngừng điều trị với chẹn beta. Do đó những bệnh nhân này cần được cảnh báo không được gián đoạn hoặc ngưng điều trị mà không có lời khuyên của bác sĩ. Ngay cả ở những bệnh nhân không có bệnh động mạch vành rõ ràng vẫn được khuyến khích điều trị giảm liều từ từ bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide khoảng hơn 1 tuần với điều kiện các bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận. Nếu xảy ra các triệu chứng vật vã, cần tái lập điều trị bằng chẹn beta, ít nhất là tạm thời. Nếu các triệu chứng cai thuốc xảy ra, nên dùng thuốc lại ít nhất trong một thời hạn.

Bệnh mạch ngoại biên

Các thuốc chẹn beta có thể thúc đẩy hoặc làm nặng thêm các triệu chứng của chứng suy động mạch ở những bệnh nhân bị bệnh mạch máu ngoại vi. Cần thận trọng dùng thuốc đối với các bệnh nhân này.

Bệnh co thắt phế quản

Nói chung bệnh nhân có bệnh co thắt phế quản phổi không nên dùng thuốc chẹn beta. Vì có liên quan đến tính chọn lọc β_1 của bisoprolol fumarate nên kết hợp bisoprolol fumarate + hydrochlorothiazide có thể được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh co thắt phế quản phổi là những người không đáp ứng với thuốc hoặc những người không thể dung nạp được các thuốc điều trị hạ huyết áp khác. Do tính chọn lọc β_1 không tuyệt đối (tính chọn lọc giảm xuống khi tăng liều) nên cần sử dụng liều thấp nhất có thể của bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide. Tác dụng chủ vận β_2 (thuốc giãn phế quản) cũng có thể tạo hiệu lực.

Gây mê và đại phẫu thuật

Ở bệnh nhân điều trị dài hạn bằng thuốc chẹn beta, không nên ngừng thuốc trước khi thực hiện đại phẫu thuật. Tuy nhiên, khả năng tổn thương tim do phản ứng với phản xạ kích thích adrenergic có thể làm tăng rủi ro trong gây mê và đại phẫu thuật.

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 gây bởi insulin và làm chậm sự phục hồi các nồng độ glucose huyết thanh. Do tính chất chọn lọc β_1 , điều này ít có khả năng xảy ra với bisoprolol fumarate. Tuy nhiên cần phải cảnh báo bệnh nhân hay bị hạ glucose huyết, hoặc bệnh nhân đái tháo đường đang dùng insulin hoặc các thuốc hạ glucose huyết uống về các khả năng này, và phải dùng bisoprolol một cách thận trọng.

Ngoài ra, đái tháo đường tiềm ẩn có thể trở thành bệnh hiển hiện và tiểu đường do thiazide có thể yêu cầu điều chỉnh liều insulin của họ. Do liều lượng hydrochlorothiazide rất thấp nên điều này có thể ít có khả năng xảy ra với kết hợp bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide.

Nhiễm độc tuyến giáp

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

Bệnh thận

Cần hiệu chỉnh liều bisoprolol một cách cẩn thận đối với bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.

Tác động tích lũy của các thiazide có thể phát triển ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm. Ở những bệnh nhân này, thiazide có thể gây ra chứng nítơ huyết. Người bệnh có độ thanh thải creatinine dưới 40 ml/phút, thời gian bán thải trong huyết tương của bisoprolol fumarate tăng lên đến gấp ba lần so với người khỏe mạnh. Nếu suy thận tiến triển trở nên rõ ràng cần ngưng thuốc bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide.

Bệnh gan

Bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có chức năng gan suy giảm hoặc bệnh gan tiến triển. Thiazide có thể làm thay đổi cân bằng dịch và điện giải, có thể gây hôn mê gan. Ngoài ra, việc thải trừ bisoprolol fumarate chậm hơn đáng kể ở những bệnh nhân bị xơ gan so với người khỏe mạnh.

Hydrochlorothiazide

Cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng thứ phát (glaucom)

Hydrochlorothiazide, một sulfonamide, có thể gây ra phản ứng mang đặc thù riêng, dẫn đến cận thị cấp tính thoáng qua và tăng nhãn áp cấp tính góc đóng. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính cơn đau giảm thị lực hoặc hình ảnh và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần khi bắt đầu dùng thuốc. Chứng tăng nhãn áp góc đóng nếu không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Việc điều trị chủ yếu là ngưng hydrochlorothiazide càng nhanh càng tốt. Phương pháp điều trị hoặc phẫu thuật có thể cần phải được xem xét nếu áp lực nội nhãn vẫn không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ cho phát triển cấp góc đóng bệnh tăng nhãn áp có thể bao gồm có tiền sử dùng sulfonamide hoặc dị ứng penicillin.

Thận trọng

Tình trạng cân bằng dịch và chất điện giải

Mặc dù xác suất phát triển chứng hạ potassium huyết là hạn chế với bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide (HCT) vì liều rất thấp của HCT, nhưng nên định kỳ xác định chất điện giải trong huyết thanh và bệnh nhân phải được theo dõi các dấu hiệu về thể dịch hoặc rối loạn điện giải, tức là, hạ sodium huyết, nhiễm kiềm giảm chloride huyết (*hypochloremic*), hạ potassium huyết và giảm magnesium huyết (*hypomagnesemia*). Thiazide cho thấy có sự tăng bài tiết magnesium qua nước tiểu, điều này có thể gây ra kết quả là làm giảm magnesium huyết (*hypomagnesemia*).

Dù vậy bất kỳ sự thiếu hụt ion chloride nào xảy ra thường là nhẹ và không cần điều trị cụ thể, ngoại trừ các trường hợp khác thường (như trong bệnh gan hoặc bệnh thận) việc thay thế chloride có thể được yêu cầu trong điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa.

Dấu hiệu cảnh báo hoặc triệu chứng mất cân bằng dịch và chất điện giải bao gồm khô miệng, khát nước, suy yếu, thờ ơ, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, môi cơ bắp, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh và các rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn.

Hạ potassium huyết có thể phát triển, đặc biệt là với lợi tiểu nhanh khi đang bị xơ gan nghiêm trọng, trong quá trình sử dụng đồng thời với corticosteroid hoặc nội tiết tố vỏ thượng thận (ACTH) hoặc sau khi điều trị kéo dài. Uống một lượng đầy đủ các chất điện giải cũng sẽ góp phần hạ potassium huyết. Hạ potassium huyết và giảm magnesium huyết có thể gây loạn nhịp tâm thất hoặc tăng nhạy cảm hoặc làm tăng quá mức đáp ứng của tim với các tác động độc hại của digitalis. Hạ potassium huyết có thể tránh được hoặc điều trị bổ sung potassium hoặc tiêu thụ gia tăng các thực phẩm giàu potassium.

Hạ sodium huyết do pha loãng có thể xảy ra ở bệnh nhân bị phù trong thời tiết nóng, điều trị thích hợp là hạn chế nước chứ không phải là bổ sung nước muối, ngoại trừ

trường hợp hạ sodium huyết đe dọa đến tính mạng (*hiếm*). Trường hợp mất muối, sự lựa chọn thích hợp là thay thế liệu pháp.

Chứng tăng acid uric huyết

Tăng acid uric huyết hoặc bệnh gút cấp tính có thể xảy ra ở một số bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu thiazide. Bisoprolol fumarate, dùng một mình hoặc kết hợp với HCT, đều có liên quan tới chứng tăng acid uric. Tuy nhiên trong các thử nghiệm lâm sàng ở Hoa Kỳ, tỷ lệ mắc phải chứng tăng acid uric liên quan đến điều trị ở liều hydrochlorothiazide (HCT) 25 mg (25%) lớn hơn so với B/HCT 6,25 mg (10%). Vì liều lượng rất thấp của HCT nên chứng tăng acid uric huyết có thể ít có khả năng xảy ra với kết hợp bisoprolol fumarate + hydrochlorothiazide.

Tăng đường huyết

Tăng đường huyết có thể xảy ra với thuốc lợi tiểu thiazide. Do đó bệnh tiểu đường tiềm ẩn có thể biểu lộ ra khi điều trị với thiazide.

Các tác dụng khác

Các tác dụng hạ huyết áp của thuốc có thể gia tăng ở bệnh nhân phẫu thuật cắt bỏ thần kinh giao cảm.

Bệnh tuyến cận giáp

Thiazide làm giảm bài tiết calcium và làm thay đổi bệnh lý của các tuyến cận giáp, chứng tăng calcium huyết và giảm phosphate huyết đã được quan sát thấy ở một vài bệnh nhân điều trị bằng thiazide kéo dài.

Suy thận

Nếu suy thận tiến triển trở nên rõ ràng, cần xem xét giảm liều hoặc không tiếp tục điều trị bằng thuốc lợi tiểu. Thiazide đã được chứng minh là làm tăng sự bài tiết magnesium nước tiểu, điều này có thể dẫn đến chứng giảm magnesium huyết (*hypomagnesemia*).

Thiazide nên được sử dụng thận trọng trong bệnh thận nặng. Ở những bệnh nhân bị bệnh thận, thiazide có thể gây chứng urea-huyết. Tác động tích lũy của thuốc có thể phát triển ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm.

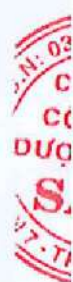
SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Thiazide qua được hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu dây rốn. Việc sử dụng các thiazide ở phụ nữ mang thai đòi hỏi dự đoán được lợi ích so với các nguy cơ có thể cho thai nhi. Những mối nguy hiểm này bao gồm gây vàng da cho bào thai hoặc trẻ sơ sinh, viêm tụy, giảm tiểu cầu và có thể có phản ứng bất lợi khác đã xảy ra ở người lớn.

Phụ nữ cho con bú

Bisoprolol fumarate dùng đơn trị hoặc kết hợp với HCT đã không được nghiên cứu ở các bà mẹ đang nuôi con bú. Thiazide được bài tiết qua sữa mẹ. Một lượng nhỏ của bisoprolol fumarate (< 2% liều dùng) đã được phát hiện trong sữa của những con chuột cống cho con bú. Do tiềm năng gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng khi điều dưỡng trẻ sơ sinh, việc quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc nên tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.



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

Kinh nghiệm cho thấy việc điều trị không làm ảnh hưởng khả năng lái xe hay sử dụng máy móc của bệnh nhân. Tuy nhiên một số phản ứng bất lợi như chóng mặt, đau đầu, buồn ngủ hiếm gặp nhưng vẫn có thể xảy ra; do đó có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Bisoprolol fumarate (B) và Hydrochlorothiazide (HCT)

Bisoprolol fumarate + hydrochlorothiazide có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác khi dùng đồng thời. Bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide không nên dùng kết hợp với chất chẹn beta khác. Bệnh nhân nhận thuốc làm suy giảm/tiêu hao catecholamine, chẳng hạn như reserpine hoặc guanethidine, nên được giám sát chặt chẽ vì tác dụng chẹn beta-adrenergic tăng thêm có thể gây giảm quá mức hoạt tính giao cảm. Ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với clonidine, nếu cần phải ngưng điều trị thì nên ngưng dùng bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide vài ngày trước khi ngưng dùng clonidine.

Bisoprolol fumarate+hydrochlorothiazide nên thận trọng khi dùng chung với các thuốc ức chế co bóp cơ tim hoặc ức chế sự dẫn truyền nhĩ-thất hoặc thuốc trầm cảm, chẳng hạn như thuốc đối kháng calcium xác định (đặc biệt thuốc các nhóm phenylalkylamine [verapamil] và benzothiazepine [diltiazem]) hoặc các thuốc chống loạn nhịp, chẳng hạn như disopyramide.

Cả hai chất digitalis glycoside và chẹn beta làm chậm dẫn truyền nhĩ thất và nhịp tim giảm. Sử dụng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ nhịp tim chậm.

Bisoprolol fumarate

Sử dụng đồng thời với rifampin làm tăng độ thanh thải của bisoprolol fumarate, rút ngắn thời gian bán thải. Tuy nhiên, không cần thiết phải thay đổi liều khởi đầu.

Tài liệu nghiên cứu về dược động học không cho thấy có tương tác lâm sàng liên quan tới các chất dùng đồng thời khác, bao gồm cả thuốc lợi tiểu thiazide và cimetidine. Bisoprolol fumarate không có ảnh hưởng lên thời gian prothrombin ở những bệnh nhân dùng liều warfarin ổn định.

Nguy cơ phản ứng phản vệ: Trong khi dùng thuốc chẹn beta, bệnh nhân có tiền sử dị ứng nghiêm trọng với các dị nguyên khác nhau có thể có phản ứng mạnh hơn với việc sử dụng thuốc nhắc lại hoặc do tình cờ hoặc do điều trị. Những bệnh nhân này có thể không đáp ứng với liều epinephrine thường dùng để điều trị các phản ứng dị ứng.

Hydrochlorothiazide

Khi được dùng đồng thời với các thuốc sau đây có thể có tương tác với thuốc lợi tiểu thiazide bao gồm rượu, thuốc an thần hoặc thuốc gây nghiện: Có thể xảy ra tăng tiềm lực hạ huyết áp thể đứng.

Thuốc trị đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Cần điều chỉnh liều lượng của thuốc trị đái tháo đường do tăng glucose huyết.

Thuốc hạ huyết áp khác: Có thể xảy ra tác dụng hiệp đồng hoặc tăng tiềm lực hạ huyết áp.

Cholestyramine và nhựa colestipol: Sự hấp thu của hydrochlorothiazide bị suy giảm khi có sự hiện diện của các loại nhựa trao đổi anion nêu trên. Liều duy nhất của nhựa cholestyramine và colestipol gắn kết với hydrochlorothiazide và làm giảm độ hấp thu ở đường tiêu hóa đến 85% và 43%, tương ứng.

Corticosteroid, ACTH: Làm tăng sự cạn kiệt chất điện giải, đặc biệt là giảm potassium huyết.

Amine (ví dụ norepinephrine): Có thể làm giảm đáp ứng với các amine tăng huyết áp nhưng không đủ để ngăn cản việc sử dụng chúng.

Thuốc giãn cơ xương, nhóm không khử cực (ví dụ, tubocurarine): Có thể tăng đáp ứng với các thuốc giãn cơ.

Lithium: Không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu. Các thuốc lợi tiểu làm giảm độ thanh thải thận của lithium và gây ra nguy cơ cao bị ngộ độc lithium. Hãy tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của các chế phẩm lithium trước khi sử dụng bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide.

Thuốc chống viêm không steroid: Trong một số bệnh nhân, khi uống thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, giảm bài tiết sodium niệu và giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazide, thuốc lợi tiểu giữ potassium. Vì vậy, khi bisoprolol fumarate+hydrochlorothiazide được dùng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ để xác định mức hiệu quả mong muốn của thuốc lợi tiểu.

Khi dùng thiazide, phản ứng nhạy cảm có thể xảy ra với các bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản. Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng và có thể làm tăng nặng thêm hoặc khởi phát lupus ban đỏ toàn thân đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thiazide. Tác dụng hạ huyết áp của thiazide có thể gia tăng ở bệnh nhân sau khi cắt bỏ thần kinh giao cảm.

Xét nghiệm

Dựa trên các báo cáo liên quan đến thiazide, bisoprolol fumarate + hydrochlorothiazide có thể làm giảm nồng độ iode gắn kết với protein huyết thanh nhưng không cho dấu hiệu của sự rối loạn tuyến giáp. Do thuốc kết hợp có chứa thiazide (hydrochlorothiazide) nên ngưng dùng thuốc trước khi thực hiện kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Tóm tắt ADR

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất gặp. Các tần suất được xác định là: Thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10.000$) hoặc chưa rõ tần suất (không xác định được tần suất gặp từ các dữ liệu hiện có).

U lành tính, u ác tính hoặc không xác định (gồm u nang và polyp)

Chưa rõ tần suất: Ung thư da không hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)

Máu và hệ bạch huyết

Hiếm gặp: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Rất hiếm gặp: Mất bạch cầu hạt.

Chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: Giảm thêm ăn, tăng đường huyết, tăng urê huyết, rối loạn cân bằng thể dịch và điện giải (đặc biệt hạ kali huyết, hạ sodium huyết, hạ magnesium huyết, hạ chlor huyết và tăng calcium huyết).

Rất hiếm gặp: Toan chuyển hóa.

Tâm thần

Ít gặp: Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ.

Hiếm gặp: Ác mộng, ảo giác.

Thần kinh

Thường gặp: Chóng mặt *, đau đầu *.

Mắt

Hiếm gặp: Khô mắt (tính đến việc bệnh nhân đeo kính áp tròng), rối loạn tầm nhìn.

Rất hiếm gặp: Viêm kết mạc.

Chưa rõ tần suất: Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp tính, glaucoma góc đóng cấp tính.

Tai và tai trong

Hiếm gặp: Giảm thính giác.

Tim

Ít gặp: Nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền nhĩ-thất, suy tim nặng lên.

Mạch

Thường gặp: Cảm giác lạnh hoặc tê tứ chi.

Ít gặp: Hạ huyết áp tư thế.

Hiếm gặp: Ngất.

Hô hấp, trung thất, lồng ngực

Ít gặp: Co thắt phế quản ở bệnh nhân hen suyễn hoặc tiền sử tắt nghẽn đường dẫn khí.

Hiếm gặp: Viêm mũi dị ứng.

Chưa rõ tần suất: Bệnh phổi kẽ.

Tiêu hóa

Thường gặp: Rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón.

Ít gặp: Đau bụng.

Rất hiếm gặp: Viêm tụy.

Gan mật

Hiếm gặp: Viêm gan, vàng da.

Da và mô dưới da

Hiếm gặp: Phản ứng quá mẫn như ngứa, đỏ bừng, phát ban và phù, nhạy cảm với ánh sáng, ban xuất huyết, mày đay.

Rất hiếm gặp: Phản ứng phản vệ, hoại tử thượng bì nhiễm độc (Hội chứng Lyell), rụng tóc, lupus ban đỏ da. Thuốc ức chế beta có thể làm vảy nến nặng hơn hoặc ban dạng vảy nến.

Cơ xương và mô liên kết

Ít gặp: Yếu cơ, chuột rút.

Sinh sản

Hiếm gặp: Rối loạn cương dương.

Rối loạn chung

Thường gặp: Mệt mỏi *.

Ít gặp: Suy nhược.

Rất hiếm gặp: Đau ngực.

Xét nghiệm

Ít gặp: Tăng enzyme amylase, tăng creatinine và urê huyết thanh có hồi phục, tăng triglyceride và cholesterol, bệnh đái tháo đường.

Hiếm gặp: Tăng các enzyme gan (ASAT, ALAT).

Ghi chú: * Các triệu chứng này xuất hiện khi bắt đầu điều trị, thường nhẹ và thoáng qua trong một đến hai tuần.

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*).

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn beta kết hợp với thiazide.

Mã ATC: C07B B07

Bisoprolol fumarate (B) kết hợp Hydrochlorothiazide (HCT)

Bisoprolol fumarate (B) và Hydrochlorothiazide (HCT) đã được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp để điều trị tăng huyết áp. Tác dụng hạ huyết áp của các hoạt chất này là hiệp lực; HCT 6,25 mg làm tăng đáng kể tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol fumarate. Tỷ lệ hạ potassium huyết của kết hợp bisoprolol fumarate và HCT 6,25 mg (B/H) thấp hơn đáng kể so với HCT 25 mg. Trong các thử nghiệm lâm sàng của bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide, mức trung bình thay đổi hàm lượng potassium trong huyết thanh ở bệnh nhân được điều trị với kết hợp bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide 2,5 mg/6,25 mg, 5 mg/6,25 mg, 10 mg/6,25 mg hoặc giả được ít hơn $\pm 0,1$ mEq/L. Mức trung bình thay đổi hàm lượng potassium trong huyết thanh của các bệnh nhân được điều trị với bất kỳ liều bisoprolol kết hợp với HCT 25 mg làm thay đổi từ -0,1 đến -0,3 mEq/L.

Bisoprolol fumarate là một thuốc chẹn chọn lọc β_1 (*cardioselective*) không có tính ổn định màng đáng kể hoặc không có tác dụng giống thần kinh giao cảm nội tại trong phạm vi liều điều trị. Ở liều cao (≥ 20 mg), bisoprolol fumarate cũng ức chế thụ thể β_2 nằm ở hệ cơ phế quản và mạch máu. Để giữ được tính chọn lọc tương đối, điều quan trọng là sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

Hydrochlorothiazide là một thuốc lợi tiểu nhóm benzothiadiazine. Thiazide ảnh hưởng đến cơ chế ống thận của tái hấp thu chất điện giải và làm tăng bài tiết sodium và chloride với lượng gần tương đương nhau. Tình trạng sodium niệu (*natriuresis*) sẽ gây ra mất potassium thứ cấp.

Bisoprolol fumarate

39235
NG T
PH
PH
VI
HỒ CH

Bisoprolol là một thuốc chẹn chọn lọc β_1 (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 adrenaline bằng cách cạnh tranh chẹn thụ thể β_1 adrenaline của tim, nhưng ít tác dụng trên thụ thể β_2 (β_2) adrenaline của cơ trơn phế quản và thành mạch. Với liều cao (thí dụ 20 mg hoặc hơn), tính chất chọn lọc của bisoprolol trên thụ thể β_1 thường giảm xuống và thuốc sẽ cạnh tranh ức chế cả hai thụ thể β_1 và β_2 .

Bisoprolol được dùng để điều trị tăng huyết áp. Hiệu quả của bisoprolol tương đương với các thuốc chẹn beta khác. 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. Nhưng 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 nhát bóp tim, và chỉ làm tăng ít áp lực nhĩ phải hoặc áp lực mao mạch phổi biết lúc nghỉ và lúc gắng sức. Trừ khi có chống chỉ định hoặc người bệnh không dung nạp được, thuốc chẹn beta đã được dùng phối hợp với các thuốc ức chế enzyme chuyển, lợi tiểu và glycoside trợ tim để điều trị suy tim do loạn chức năng thất trái, để làm giảm suy tim tiến triển. 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. Dùng thuốc chẹn beta lâu dài, cũng như các thuốc ức chế enzyme chuyển đổi, có thể làm giảm các triệu chứng suy tim và cải thiện tình trạng lâm sàng của người bị suy tim mạn. Các tác dụng tốt này đã được chứng minh ở người đang dùng một thuốc ức chế enzyme chuyển, cho thấy ức chế phối hợp hệ thống renin-angiotensin và hệ thần kinh giao cảm là các tác dụng cộng.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide và các thuốc lợi tiểu thiazide làm tăng bài tiết sodium chloride và nước kèm theo do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion sodium và chloride ở ống lượn xa. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng đặc biệt là potassium và magnesium, còn calcium thì giảm.

Hydrochlorothiazide cũng làm giảm hoạt tính enzyme anhydrase carbonic nên làm tăng bài tiết bicarbonate nhưng tác dụng này thường nhỏ so với tác dụng bài tiết Cl^- và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Các thiazide có tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, vì khoảng 90% ion sodium đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng.

Hydrochlorothiazide có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên có lẽ do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến sự bài niệu sodium. Sau đó trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ Na^+ . Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazide thể hiện chậm sau 1 - 2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh có thể thấy ngay sau vài giờ.

Hydrochlorothiazide làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Bisoprolol fumarate (B) kết hợp Hydrochlorothiazide (HCT)

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, cả hai chất bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide đều được hấp thu tốt sau khi uống. Không thấy có sự thay đổi sinh khả dụng của mỗi chất khi uống chung với nhau trong cùng một viên thuốc duy nhất.

Sự hấp thu của bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide không bị ảnh hưởng dù dùng chung với thức ăn hay không. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của bisoprolol fumarate khoảng 9 ng/mL, 19 ng/mL và 36 ng/mL xảy ra khoảng 3 giờ sau khi uống các liều 2,5 mg/6,25 mg, 5 mg/6,25 mg và 10 mg/6,25 mg của viên kết hợp, tương ứng. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của hydrochlorothiazide đạt 30 ng/mL xảy ra khoảng 2,5 giờ sau khi uống viên kết hợp. Tăng liều làm tăng tỷ lệ nồng độ trong huyết tương của bisoprolol fumarate đã được quan sát giữa liều 2,5 mg và 5 mg, cũng như giữa liều 5 mg và 10 mg. Thời gian bán thải $T_{1/2}$ của bisoprolol fumarate trong phạm vi từ 7 giờ đến 15 giờ và hydrochlorothiazide khoảng từ 4 giờ đến 10 giờ. Tỷ lệ phân trăm liều lượng bài tiết trong nước tiểu khoảng 55% đối với bisoprolol fumarate và khoảng 60% với hydrochlorothiazide.

Bisoprolol fumarate

Sinh khả dụng tuyệt đối sau liều uống 10 mg bisoprolol fumarate đạt khoảng 80%. Sự trao đổi chất đầu tiên của bisoprolol fumarate đạt khoảng 20%.

Dữ liệu dược động học của bisoprolol fumarate đã được kiểm tra sau liều duy nhất và ở trạng thái ổn định. Liên kết với protein huyết thanh khoảng 30%. Nồng độ đỉnh huyết tương xảy ra trong vòng 2 - 4 giờ sau khi dùng thuốc với các liều từ 2,5 mg đến 20 mg và giá trị đỉnh trung bình đạt từ 9 ng/mL ở liều 2,5 mg đến 70 ng/mL ở liều 20 mg. Khi uống bisoprolol fumarate với chuẩn liều một lần mỗi ngày sẽ cho kết quả là nồng độ đỉnh huyết tương ít biến đổi hơn gấp hai lần. Nồng độ tỷ lệ thuận với liều uống trong khoảng từ 2,5 mg đến 20 mg.

Thời gian bán thải của thuốc trong huyết tương khoảng 9 - 12 giờ và hơi dài hơn ở những bệnh nhân cao tuổi, một phần do chức năng thận giảm. Trạng thái ổn định đạt được trong vòng 5 ngày với liều dùng một lần mỗi ngày. Trong cả hai nhóm người trẻ và người cao tuổi, độ tích tụ trong huyết tương thấp, hệ số tích lũy trong khoảng 1,1 đến 1,3, và đây là điều được mong đợi từ thời gian bán thải và dùng thuốc 1 lần/ngày. Bisoprolol fumarate được thải trừ như nhau theo đường thận và không qua thận, với khoảng 50% liều dùng xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng không đổi và 50% dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt động. Ở người, các chất chuyển hóa được biết đến là không bền hoặc không có hoạt tính dược lý. Có ít hơn 2% liều dùng được bài tiết qua phân. Các đặc điểm dược động học của hai đồng phân đối hình (*enantiomers*) là tương tự nhau. Bisoprolol không bị chuyển hóa bởi enzyme cytochrome P450 II D6 (*debrisoquin hydroxylase*).

Với các đối tượng có độ thanh thải creatinine dưới 40 mL/phút, thời gian bán thải trong huyết tương tăng lên khoảng gấp ba lần so với người khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân bị xơ gan, tỷ lệ thải trừ bisoprolol thường biến

đổi và chậm hơn đáng kể so với đối tượng khỏe mạnh, với thời gian bán thải huyết tương trong khoảng 8 - 22 giờ.

Ở những người cao tuổi nồng độ huyết tương trung bình ở trạng thái ổn định được tăng lên, một phần là do độ thanh thải creatinine giảm. Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về mức độ tích tụ của bisoprolol được tìm thấy giữa nhóm người trẻ và người cao tuổi.

Hydrochlorothiazide (HCT)

Hydrochlorothiazide được hấp thu tốt (65% -75%) sau khi uống. Sự hấp thu của hydrochlorothiazide giảm ở những bệnh nhân bị suy tim sung huyết.

Nồng độ đỉnh huyết tương quan sát được trong vòng 1-5 giờ sau khi dùng thuốc và nằm trong phạm vi 70 - 490 ng/ml sau liều uống từ 12,5 - 100 mg. Nồng độ trong huyết tương có tính tuyến tính liên quan đến liều dùng. Nồng độ của hydrochlorothiazide trong máu cao hơn 1,6 - 1,8 lần so với trong huyết tương. Liên kết với protein huyết thanh đã được báo cáo là khoảng 40% đến 68%. Thời gian bán thải trong huyết tương được báo cáo là 6-15 giờ. Hydrochlorothiazide được đào thải chủ yếu bằng đường thận.

Sau liều uống 12,5 - 100 mg, 55% - 77% liều dùng xuất hiện trong nước tiểu và hơn 95% của liều hấp thụ được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Nồng độ

trong huyết tương của HCT gia tăng và thời gian bán thải bị kéo dài ở những bệnh nhân bị bệnh thận.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

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

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

CƠ SỞ SẢN XUẤT



TRÁCH NHIỆM TRON VON

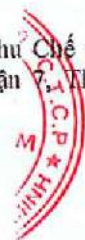
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(**Savipharma J.S.C**)

Lô Z01-02-03a, Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.28) 37700142 - 143 - 144

Fax: (84.28) 37700145



Tp. Hồ Chí Minh, ngày 17 tháng 05 năm 2021

KT TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (CL - KHCN)



DS. LÊ THANH BÌNH