

# BIHASAL 5



**1. Thành phần hoạt chất:**

Bisoprolol.....5mg

**2. Thuốc này là thuốc gì**

Thuốc ức chế thụ thể giao cảm chọn lọc beta1.

**3. Chỉ định điều trị:**

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực.

Suy tim mạn ổn định, kèm giảm chức năng tâm thu thất trái phối hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển, lợi tiểu, và với glycosid trợ tim khi cần

**4. Liều dùng và cách dùng:**

-Cách dùng

Bisoprolol fumarat được dùng theo đường uống. Thời điểm uống không phụ thuộc bữa ăn, tuy nhiên nên dùng vào buổi sáng. Nên nuốt nguyên viên và không nhai.

-Liều lượng

+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.

+Điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực ở người lớn

Liều đầu tiên thường dùng là 2,5 - 5 mg, 1 lần/ngày. Vì tính chọn lọc chọn beta1 adrenergic của bisoprolol fumarat không tuyệt đối (tính chọn lọc giảm xuống khi tăng liều), phải dùng thuốc thận trọng cho người bệnh có bệnh cơ thắt phế

quản và bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg, 1 lần/ngày. Liều bắt đầu giảm bớt như vậy cũng có thể thích hợp với các người bệnh khác.

Nếu liều 5 mg không có hiệu quả điều trị đầy đủ, có thể tăng liều lên 10 mg, và sau đó, nếu cần trong một số trường hợp rất nặng có thể tăng dần liều được dung nạp tới mức tối đa 20 mg, 1 lần/ngày. Tuy nhiên, một số tác giả khuyên liều thường dùng trong điều trị tăng huyết áp từ 2,5 - 10 mg/ngày.

Trường hợp bệnh nhân tăng huyết áp không có đáp ứng đầy đủ với bisoprolol 2,5 - 20 mg/ngày hoặc bị giảm Kali huyết nặng sau khi dùng hydrochlorothiazid 50 mg/ngày thì nên chuyển sang dùng kết hợp hai thuốc. Liều khởi đầu hàng ngày dạng kết hợp bisoprolol 2,5 mg và hydrochlorothiazid 6,25 mg. Khi cần có thể tăng liều thuốc kết hợp nhưng không vượt quá 20 mg bisoprolol và 12,5 mg hydrochlorothiazid/ ngày.

Suy thận: Trên bệnh nhân suy thận nặng ( $Cl < 20$  ml/phút), liều không vượt quá 10 mg, 1 lần/ngày. Tổng liều có thể chia thành 2 lần/ngày.

Suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều, tuy nhiên cần theo dõi cẩn thận.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều. Khuyến cáo bắt đầu với liều thấp nhất có thể.

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

+Điều trị suy tim mạn ổn định

Trước khi cho 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 bằng phác đồ chuẩn (thuốc ức chế enzym chuyển, lợi tiểu, và/hoặc digitalis), đạt tới tình trạng suy tim “khô” (hết phù, không còn dịch màng phổi/màng tim, không còn ứ đọng phổi, gan thu nhỏ), sau đó bắt đầu dùng thêm bisoprolol vào phác đồ điều trị với nguyên tắc khởi đầu dùng liều thấp và tăng dần chậm. Việc điều trị phải do một thầy thuốc chuyên khoa tim mạch theo dõi. Điều trị suy tim mạn ổn định bằng bisoprolol phải bắt đầu bằng một thời gian điều chỉnh liều, liều được tăng dần theo các bước như sau:

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

Bước 2: 2,5 mg/lần/ngày trong 1 tuần, nếu dung nạp được tốt, chuyển bước 3.

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

Bước 4: 7,5 mg/lần/ngày trong 4 tuần sau; nếu dung nạp được tốt, chuyển 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, chia liều ra một nửa mỗi tuần.

Suy thận hoặc suy gan: Không có thông tin liên quan đến dược động học của bisoprolol trên bệnh nhân suy tim mạn tính có kèm suy giảm chức năng gan hoặc thận. Cần thận trọng hơn khi điều chỉnh liều các bệnh nhân này.

Người cao tuổi: Không cần phải điều chỉnh liều.

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

## 5. **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 2 hoặc 3 và nhịp tim chậm xoang (dưới 60 nhịp/phút trước khi điều trị), bệnh nút xoang.

Hen nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Giai đoạn cuối của bệnh tắc động mạch ngoại vi và hội chứng Raynaud.

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

Hạ huyết áp có triệu chứng.

Toan chuyển hóa.

Mẫn cảm với thuốc.

## 6. **Tác dụng không mong muốn**

-Rất thường gặp

Tim mạch: chậm nhịp tim (trên bệnh nhân suy tim).

-Thường gặp

Tiêu hóa: ỉa chảy, nôn, buồn nôn, táo bón.

Tim mạch: xấu đi tình trạng suy tim trên bệnh nhân suy tim mạn, lạnh đầu chi, hạ huyết áp trên bệnh nhân có tăng huyết áp.

TKTW: chóng mặt, đau đầu.

Chung: suy nhược ở bệnh nhân suy tim, mệt mỏi. T

## 7. **Tương tác thuốc**

-Các tương tác không khuyến cáo phối hợp

Trên bệnh nhân suy tim mạn: Thuốc chống loạn nhịp nhóm I như quinidin, disopyramid, lidocain, Phenytoin, flecainid, propafenon vì có thể tăng tác động lên thời gian dẫn truyền nhĩ thất và tăng tác dụng hướng cơ âm tính.

Trên tất cả các bệnh nhân:

Thuốc chẹn kênh calci: Verapamil hoặc diltiazem: ảnh hưởng tới co bóp cơ tim và dẫn truyền nhĩ thất. Verapamil dùng đường tĩnh mạch trên bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta có thể dẫn tới hạ huyết áp và block nhĩ thất đáng kể.

Thuốc điều trị tăng huyết áp tác động trung ương như Clonidin và các thuốc khác (methyldopa, monoxidin, rilmenidin): Sử dụng đồng thời có thể làm xấu đi tình trạng suy tim do làm giảm xung giao cảm trung ương (giảm nhịp tim, nhịp cung lượng tim, giãn mạch). Ngừng đột ngột các thuốc này, đặc biệt trước khi ngừng thuốc chẹn beta có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp bật ngược.

-Các tương tác cần sử dụng thận trọng

Trên bệnh nhân tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực: thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I như quinidin, disopyramid, lidocain, phenytoin, flecainid, propafenon vì có thể tăng tác động lên thời gian dẫn truyền nhĩ thất và tăng tác dụng hướng cơ âm tính.

Trên tất cả các bệnh nhân:

Thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin như felodipin và amlodipin: tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng nguy cơ xấu đi chức năng thất trên bệnh nhân suy tim.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm III như amiodaron: tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất.

Thuốc chẹn beta dùng tại chỗ (như thuốc nhỏ mắt dùng trong điều trị glôcôm): có thể làm tăng cường tác dụng toàn thân của bisoprolol.

Thuốc giống phó giao cảm: có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất và tăng nguy cơ chậm nhịp tim.

Insulin và thuốc điều trị đái tháo đường đường uống: tăng tác dụng hạ Glucose huyết. Chẹn thụ thể beta có thể làm che dấu các triệu chứng của hạ đường huyết.

Thuốc gây mê: giảm tình trạng nhịp tim nhanh phản xạ và tăng nguy cơ hạ huyết áp.

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

NSAID: có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol.

Thuốc giống giao cảm chủ vận beta như isoprenalin, dobutamin: giảm tác dụng của cả bisoprolol và những thuốc này.

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác cũng như các thuốc có thể làm giảm huyết áp như thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturat, phenothiazin: tăng nguy cơ hạ huyết áp.

-Các tương tác khác cần cân nhắc khi phối hợp

Mefloquin: Tăng nguy cơ chậm nhịp tim.

Thuốc ức chế MAO (trừ các thuốc ức chế MAO-B): Tăng nguy cơ hạ huyết áp của thuốc chẹn beta, tăng nguy cơ gặp tình trạng tăng huyết áp khẩn cấp.

Rifampicin: Giảm nhẹ nửa đời thải trừ của bisoprolol do cảm ứng enzym gan chuyển hóa thuốc. Thông thường không cần chỉnh liều.

Dẫn xuất ergotamin: Trầm trọng hơn các tình trạng rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

## **8. Dược động học:**

Bisoprolol hầu như được hấp thu hoàn toàn qua Đường tiêu hóa, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc.

Vì 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 được từ 2 - 4 giờ.

Khoảng 30% thuốc gắn vào protein huyết tương. Nửa đời thải trừ ở huyết tương từ 10 đến 12 giờ. Bisoprolol hòa tan vừa phải trong lipid. Thuốc chuyển hóa ở gan và bài tiết trong nước tiểu, khoảng 50% dưới dạng không đổi và 50% dưới dạng chất chuyển hóa.

Ở người cao tuổi, 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  $Cl_{cr} < 40$  ml/phút, nửa đời 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).

**9. Tài liệu tham khảo:**

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Dược Thư Quốc Gia Việt Nam

Rx

BIHASAL

5

Viên nén bao phim

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Không dùng thuốc quá liều chỉ định.

Không dùng thuốc quá hạn dùng ghi trên bao bì.

Đề xa tầm tay 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.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

**THÀNH PHẦN**

- **Dược chất:** Bisoprolol fumarat 5 mg.
- **Tà dược:** Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, tinh bột ngô, natri croscarmellose, silic dioxyd keo khan, magnesi stearat, HPMC 615, HPMC 606, PEG 6000, titan dioxyd, oxyd sắt vàng.

**MÔ TẢ SẢN PHẨM**

Viên nén tròn, bao phim màu vàng, một mặt có khắc hình chữ thập, cạnh và thành viên lồi lõm. Thuốc có thể bẻ theo vạch chữ thập nếu cần chia liều phù hợp.

**CHỈ ĐỊNH**

- Tăng huyết áp.
- Đau thắt ngực.
- Suy tim mạn tính ổn định có suy giảm chức năng tâm thất trái đã được điều trị cùng với các thuốc ức chế enzym chuyển ACE, thuốc lợi tiểu và các glycosid tim.

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG****Liều lượng**

Sử dụng viên có dạng bao chế và hàm lượng phù hợp.

Điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực:

- Liều lượng nên được điều chỉnh theo từng bệnh nhân, đáp ứng của bệnh và sự dung nạp của bệnh nhân. Liều khởi đầu thường dùng là 2,5 – 5 mg/lần/ngày. Nếu liều 5 mg không có hiệu quả đầy đủ, có thể tăng lên 10 mg/lần/ngày, liều tối đa khuyến cáo là 20 mg/lần/ngày. Cần thận trọng ở bệnh nhân có bệnh cơ thất phế quản do tính chọn lọc chọn thụ thể beta 1 không tuyệt đối của bisoprolol, nên khởi đầu với liều 2,5 mg/lần/ngày.
- Không nên ngưng điều trị đột ngột. Liều nên được giảm từ từ (giảm nửa liều mỗi tuần).
- **Điều trị suy tim mạn tính ổn định:**
- **Liều pháp điều trị suy tim sung huyết chuẩn bao gồm:** một thuốc ức chế enzym chuyển ACE (hoặc một thuốc ức chế thụ thể angiotensin trong trường hợp không dung nạp với thuốc ức chế enzym chuyển ACE), một thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và/ hoặc một glycosid trợ tim thích hợp. Bệnh nhân nên được điều trị ổn định (không còn suy tim cấp tính) trước khi bắt đầu điều trị với bisoprolol. Cần tuân thủ nguyên tắc khởi đầu với liều thấp và tăng liều từ từ. Việc điều trị nên được chỉ định bởi bác sĩ chuyên khoa. Điều trị suy tim mạn tính ổn định với bisoprolol phải bắt đầu bằng một thời gian điều chỉnh liều theo các bước sau:
  - 1,25 mg/lần/ngày (1/4 viên) trong 1 tuần, nếu dung nạp tốt, tăng lên:
  - 2,5 mg/lần/ngày (1/2 viên) trong 1 tuần tiếp theo, nếu dung nạp tốt, tiếp tục tăng lên:
  - 3,75 mg/lần/ngày (3/4 viên) trong 1 tuần tiếp theo, nếu dung nạp tốt, tiếp tục tăng lên:
  - 5 mg/lần/ngày (1 viên) trong 4 tuần tiếp theo, nếu dung nạp tốt, tiếp tục tăng lên:
  - 7,5 mg/lần/ngày (1,5 viên) trong 4 tuần tiếp theo, nếu dung nạp tốt, tiếp tục tăng lên:
  - 10 mg/lần/ngày (2 viên) và điều trị duy trì ở mức liều này.
- Liều tối đa được khuyến cáo là 10 mg/lần/ngày.
- Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu quan trọng (nhịp tim, huyết áp) và các triệu chứng suy tim nặng hơn trong giai đoạn tăng liều. Triệu chứng có thể xảy ra trong ngày đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị.
- Liều điều chỉnh không phải theo đáp ứng lâm sàng mà theo mức độ dung nạp được thuốc để đi đến liều đích. Nếu liều tối đa khuyến cáo không được dung nạp tốt, có thể cần xem xét giảm liều dần dần.
- Trong trường hợp suy tim nặng hơn, hạ huyết áp hoặc nhịp tim chậm, cần xem xét lại liều lượng thuốc dùng phối hợp, cũng có thể xem xét tạm thời giảm liều bisoprolol hoặc ngưng điều trị. Sau đó cần xem xét tăng liều bisoprolol hoặc điều trị lại khi bệnh nhân đã ổn định trở lại.
- Trong trường hợp muốn ngưng thuốc, cần giảm liều từ từ vì việc ngưng thuốc đột ngột có thể làm tình trạng bệnh trầm trọng hơn.
- Điều trị suy tim mạn tính ổn định với bisoprolol thường là điều trị lâu dài.
- **Liều lượng ở các đối tượng lâm sàng đặc biệt:**
- **Suy thận, suy gan:**
- + Điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan hay thận từ nhẹ đến vừa. Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút) và bệnh nhân suy gan nặng, liều khuyến cáo không quá 10 mg/ngày. Kinh nghiệm sử dụng bisoprolol ở bệnh nhân thủng tách thận còn hạn chế.
- + Điều trị suy tim mạn tính ổn định: Không có thông tin về được động học ở bệnh nhân suy tim mạn tính kèm theo suy thận hoặc suy gan. Vì vậy cần thận trọng khi tăng liều ở các bệnh nhân này.
- **Người cao tuổi:** Không cần thiết điều chỉnh liều. Nên bắt đầu với liều thấp nhất có thể.
- **Trẻ em:** Chưa có kinh nghiệm về điều trị bisoprolol ở trẻ em, vì vậy bisoprolol không được khuyến cáo dùng cho trẻ em.

**Cách dùng**

- Thuốc dùng theo đường uống, vào buổi sáng, có thể dùng chung với thức ăn.
- Nếu bệnh nhân quên dùng thuốc, uống ngay sau khi nhớ ra. Nếu thời điểm nhớ ra gần với thời điểm uống liều tiếp theo, hãy bỏ qua liều đã quên và tiếp tục uống liều tiếp theo như thường lệ. Không uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.
- Không nên vứt bỏ thuốc vào nước thải hay rác sinh hoạt. Hỏi ý kiến dược sĩ cách bỏ thuốc không sử dụng nữa. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với bisoprolol fumarat hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy tim cấp tính hoặc trong giai đoạn suy tim mất bù cần điều trị bằng thuốc tăng co bóp tim đường tĩnh mạch.
- Blocc nhĩ thất độ 2 và 3 (không có máy điều hòa nhịp tim).
- Hội chứng nút xoang.
- Blocc xoang nhĩ.
- Nhịp tim chậm triệu chứng.
- Hạ huyết áp triệu chứng.
- Hen phế quản nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nghiêm trọng.
- Các bệnh gây tắc mạch ngoại biên nặng hoặc trường hợp nặng của hội chứng Raynaud.
- U tủy thượng thận chưa được điều trị.
- Nhiễm toan chuyển hóa.

**THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO**

- Điều trị suy tim mạn tính ổn định với bisoprolol phải được bắt đầu với giai đoạn tăng liều cẩn thận (xem mục **LIỀU LƯỢNG**).
- Đặc biệt, các bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ không nên ngưng điều trị với bisoprolol đột ngột trừ khi được chỉ định vì có thể làm tình trạng suy tim trầm trọng hơn.
- Bắt đầu điều trị suy tim mạn tính ổn định với bisoprolol cần được theo dõi cẩn thận.
- Chưa có kinh nghiệm điều trị suy tim với bisoprolol trong các trường hợp sau:
  - + Đái tháo đường phụ thuộc insulin (typ I).
  - + Suy thận nặng.
  - + Suy gan nặng.
  - + Bệnh cơ tim hạn chế.
  - + Bệnh tim bẩm sinh.
  - + Bệnh van tim có ảnh hưởng đến huyết động.
  - + Nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng.
- Bisoprolol phải sử dụng thận trọng trong các trường hợp sau:
  - + Đái tháo đường với đường huyết dao động lớn, các triệu chứng hạ đường huyết (nhịp tim nhanh, đánh trống ngực hoặc đổ mồ hôi) có thể bị che lấp.
  - + Người đang trong chế độ ăn kiêng nghiêm ngặt.
  - + Người đang dùng liệu pháp giải mẫn cảm: Bisoprolol cũng như các thuốc chẹn beta khác có thể làm tăng sự nhạy cảm với các tác nhân gây dị ứng hoặc làm trầm trọng thêm phản ứng phản vệ. Điều trị với epinephrin không phải lúc nào cũng có thể mang lại hiệu quả như mong đợi.
  - + Blocc nhĩ thất độ I.
  - + Đau thắt ngực Prinzmetal.
  - + Bệnh hẹp động mạch ngoại vi; các triệu chứng có thể trầm trọng hơn đặc biệt khi mới bắt đầu điều trị.
  - + Bệnh nhân có tiền sử hoặc bị bệnh vảy nến chỉ nên dùng thuốc chẹn beta (như bisoprolol) sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.
  - + Các triệu chứng ngưng đột tuyến giáp có thể bị che lấp nếu điều trị với bisoprolol.
  - + Đối với bệnh nhân u tủy thượng thận, chỉ được dùng bisoprolol sau khi đã sử dụng thuốc chẹn alpha.
  - + Ở các bệnh nhân đang được gây mê tổng quát, các thuốc chẹn beta làm giảm tần suất loạn nhịp tim và thiếu máu cơ tim trong khi gây mê, đột ngột khi quản và giai đoạn hậu phẫu. Bác sĩ gây mê cần phải hiểu biết về các thuốc chẹn beta vì nguy cơ tương tác với các thuốc khác, dẫn đến triệu chứng nhịp tim chậm, giảm nhịp tim nhanh phản xạ, giảm khả năng phản xạ để bù đắp cho lượng máu mất đi. Nếu cần thiết cần ngưng phác đồ điều trị với thuốc chẹn beta trước khi phẫu thuật, tiến hành từ từ và ngưng hoàn toàn trong 48 giờ trước khi gây mê.
  - + Với các bệnh nhân hen phế quản hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính khác, bisoprolol có thể làm tăng các triệu chứng của bệnh, các liệu pháp giãn phế quản cần được chỉ định kèm theo. Đôi khi hiện tượng tăng sức đề kháng đường thở có thể xảy ra ở bệnh nhân hen phế quản, vì vậy cần thiết phải tăng liều thuốc kích thích beta 2.
  - + Việc bắt đầu điều trị bằng bisoprolol cần được theo dõi thường xuyên (xem mục **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).
  - **Chế phẩm Bihasal 5** có chứa tá dược lactose. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hay kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

**SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ****Phụ nữ mang thai**

- Bisoprolol có các tác dụng dược lý có thể gây hại cho phụ nữ mang thai và/ hoặc thai nhi hoặc trẻ sơ sinh. Nhìn chung, thuốc chẹn thụ thể beta giao cảm làm giảm sự tưới máu nhau thai, có liên quan đến sự chậm phát triển, từ nặng của thai nhi trong tử cung, sảy thai hoặc chuyển dạ sớm. Tác dụng không mong muốn như hạ đường huyết, nhịp tim chậm có thể xảy ra ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Nếu cần phải điều trị bằng các thuốc chẹn thụ thể beta giao cảm, thuốc chọn lọc thụ thể beta 1 là thích hợp hơn với phụ nữ mang thai.
- Bisoprolol không được khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi thật sự cần thiết và chỉ phải theo dõi lượng máu lưu thông đến nhau thai và sự phát triển của bào thai. Nếu có bất kỳ tác dụng không mong muốn nào, nên cân nhắc biện pháp điều trị thay

thể Trẻ sơ sinh nên được theo dõi chặt chẽ, các triệu chứng hạ huyết áp và nhịp tim chậm có thể xảy ra trong 3 ngày đầu.

#### Phụ nữ cho con bú

Chưa có thông tin về sự bài tiết bisoprolol trong sữa mẹ hoặc sự an toàn của bisoprolol đối với trẻ sơ sinh. Vì vậy không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

#### ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐỐI VỚI CÔNG VIỆC

Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân bị bệnh mạch vành, bisoprolol không làm giảm khả năng lái xe. Tuy nhiên, tùy thuộc vào đáp ứng điều trị của từng bệnh nhân có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc. Điều này cần được xem xét, đặc biệt khi bắt đầu điều trị, khi thay đổi thuốc, hoặc dùng chung với rượu.

#### TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

##### Tương tác của thuốc

###### Các phối hợp không được khuyến cáo:

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm I (quinidin, disopyramid, lidocain, phenytoin, flecainid, propafenon): Tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất, tăng ức chế co bóp của cơ tim.
- Thuốc chẹn kênh calci loại verapamil đến mức độ thấp hơn loại diltiazem: Ảnh hưởng không tới đến sự co bóp và dẫn truyền nhĩ - thất. Tiêm truyền verapamil ở bệnh nhân đang điều trị bằng bisoprolol có thể gây hạ huyết áp và blocks nhĩ - thất.
- Thuốc hạ huyết áp tác dụng trung ương (clonidin, methyl dopa, moxonidin, rilmenidin): Có thể làm giảm tương tác giao cảm trung ương dẫn đến giảm nhịp tim, giảm cung lượng tim và giảm mạch. Việc ngừng thuốc đột ngột, đặc biệt là trước khi ngưng sử dụng thuốc chẹn thụ thể beta, có thể làm tăng nguy cơ "tăng huyết áp dội ngược".

###### Các phối hợp cần thận trọng:

- Thuốc chẹn kênh calci loại dihydropyridin (felodipin, amlodipin): Sử dụng đồng thời có thể tăng nguy cơ hạ huyết áp và không thể loại trừ nguy cơ suy giảm chức năng van thất trái trên bệnh nhân suy tim.
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (amiodaron): Có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất.
- Thuốc thần kinh đối giao cảm: Sử dụng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất và nguy cơ chậm nhịp tim.
- Thuốc chẹn beta tại chỗ (thuốc nhỏ mắt điều trị tăng nhãn áp): Khi dùng chung có thể làm tăng tác dụng toàn thân của bisoprolol.
- Insulin và các thuốc trị đái tháo đường đường uống: Bisoprolol làm tăng hiệu quả hạ đường huyết. Các thuốc chẹn beta có thể che lấp các triệu chứng hạ đường huyết.
- Thuốc gây mê: Giảm nhịp tim phân xạ, tăng nguy cơ hạ huyết áp.
- Glycosid trợ tim: Tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất, giảm nhịp tim.
- Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs): NSAIDs có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol.

**Thuốc kích thích beta giao cảm (isoprenalin, dobutamin):** Phối hợp với bisoprolol có thể làm giảm tác dụng của cả 2 thuốc.

**Thuốc kích thích alpha và beta adrenergic (norepinephrin, epinephrin):** Phối hợp với bisoprolol có thể làm tăng tác dụng co mạch qua trung gian thụ thể alpha dẫn đến tăng huyết áp và làm trầm trọng thêm chứng chân đau cách hồi. Những tương tác này thường xảy ra hơn so với thuốc chẹn beta không chọn lọc.

**Thuốc chống tăng huyết áp khác hoặc các thuốc khác có tác dụng hạ huyết áp (thuốc trầm cảm ba vòng, barbiturat, phenothiazin):** Phối hợp với bisoprolol có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

###### Các phối hợp cần được cân nhắc:

- Mefloquin: Tăng nguy cơ chậm nhịp tim.
- Chất ức chế monoamin oxidase (ngoại trừ thuốc ức chế MAO-B): Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chẹn beta nhưng cũng có nguy cơ gây ra cơn tăng huyết áp.
- Rifampicin: Giảm nhẹ thời gian bán hủy của bisoprolol do cảm ứng enzym chuyển hóa tại gan. Thường không cần điều chỉnh liều.
- Dẫn chất ergotamin: Làm nặng thêm các rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

#### Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR  $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ ), ít gặp ( $1/1.000 \leq ADR < 1/100$ ), hiếm gặp ( $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$ ) và rất hiếm gặp (ADR  $< 1/10.000$ ), không rõ tần suất (tần suất chưa ước tính được từ những dữ liệu có sẵn):

- Tim mạch: Nhịp tim chậm (rất thường gặp), Làm trầm trọng hơn tình trạng suy tim (thường gặp), Rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất (ít gặp).
- Xét nghiệm: Tăng triglycerid, tăng men gan (ALT, AST) (hiếm gặp).
- Thần kinh: Chóng mặt, đau đầu (thường gặp), Ngất (hiếm gặp).
- Thị giác: Giảm chảy nước mắt (phải được xem xét nếu bệnh nhân sử dụng kính áp tròng) (hiếm gặp), Viêm kết mạc (rất hiếm gặp).
- Tai và mê đạo: Rối loạn thính giác (hiếm gặp).
- Hô hấp: Co thắt phế quản ở bệnh nhân hen phế quản hoặc có tiền sử mắc các bệnh đường hô hấp (ít gặp), Viêm mũi dị ứng (hiếm gặp).
- Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón (thường gặp).
- Da và mô dưới da: Phản ứng quá mẫn như ngứa, nổi đỏ, phát ban (hiếm gặp), Tình trạng trầm trọng hơn bệnh vẩy nến hoặc gây ra chứng phát ban do vẩy nến, rụng tóc (rất hiếm gặp).
- Cơ xương và mô liên kết: Cơ yếu, co cứng cơ (hiếm gặp).
- Mạch máu: Cảm giác lạnh hoặc tê ở các chi, hạ huyết áp (thường gặp).
- Rối loạn chung: Suy nhược, mệt mỏi (thường gặp).
- Gan - mật: Viêm gan (hiếm gặp).
- Hệ sinh sản: Rối loạn khả năng sinh dục (hiếm gặp).

- Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ, trầm cảm (ít gặp), Ảc mộng, ảo giác (hiếm gặp).

#### QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

##### Triệu chứng

- Các triệu chứng thường gặp nhất là nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, suy tim cấp tính và hạ đường huyết.
- Có kinh nghiệm hạn chế về các trường hợp quá liều bisoprolol, chỉ một vài trường hợp quá liều với bisoprolol đã được báo cáo. Cần lưu ý triệu chứng nhịp tim chậm và/hoặc hạ huyết áp. Tất cả bệnh nhân đều được hồi phục. Có sự khác biệt giữa các cá thể về mức độ nhạy cảm với một mức liều cao duy nhất của bisoprolol, trong đó bệnh nhân suy tim rất nhạy cảm.

##### Cách xử trí

- Nếu xảy ra quá liều, nên ngưng sử dụng thuốc và điều trị triệu chứng kết hợp với điều trị hỗ trợ. Dựa trên các tác dụng dược lý chung của thuốc chẹn beta, cần phải xem xét các biện pháp xử trí chung sau đây:
- Nhịp tim chậm: Tiêm tĩnh mạch atropin. Nếu đáp ứng không thích hợp, có thể sử dụng isoprenalin hoặc một chất khác có tác dụng điều hòa nhịp tim nhưng phải thận trọng. Trong một số trường hợp, sử dụng máy tạo nhịp tim nếu cần thiết.
- Hạ huyết áp: Truyền tĩnh mạch và dùng thuốc tăng huyết áp. Tiêm tĩnh mạch glucagon có thể hữu ích.
- Blocks nhĩ - thất (độ 2 hoặc độ 3): Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận và điều trị bằng truyền isoprenalin hoặc dẫn nhịp tạm thời.
- Suy tim nặng hơn: Truyền tĩnh mạch thuốc lợi tiểu, thuốc kích thích cơ tim, thuốc giãn mạch.
- Co thắt phế quản: Dùng các liệu pháp giãn phế quản như isoprenalin, các thuốc kích thích beta 2 và/hoặc aminophyllin.
- Hạ đường huyết: Truyền tĩnh mạch glucose.
- Có một số ít dữ liệu cho thấy bisoprolol khó bị loại bỏ bằng thẩm tách.

#### DƯỢC LỰC HỌC

Phân loại dược lý: Thuốc ức chế thụ thể beta chọn lọc.

Mã ATC: C07AB07.

##### Cơ chế tác dụng

- Bisoprolol là một chất ức chế mạnh chọn lọc thụ thể beta 1, không có tác dụng kích thích thần kinh giao cảm nội tại và không có tác dụng ổn định màng khi dùng trong phạm vi liều điều trị. Bisoprolol có ái lực thấp với thụ thể beta 2 trên cơ trơn phế quản và mạch máu cũng như các thụ thể beta 2 liên quan đến sự điều hòa các quá trình chuyển hóa. Do đó, bisoprolol không ảnh hưởng đến sự dễ kháng ở đường hô hấp và các phản ứng chuyển hóa qua trung gian thụ thể beta 2. Tính chất chọn lọc thụ thể beta 1 của bisoprolol được mở rộng ra ngoài cả phạm vi của liều điều trị.
- Bisoprolol còn được sử dụng để điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực. Trong điều trị cấp tính ở những bệnh nhân bị bệnh tim mạch vành không có suy tim mạn, bisoprolol làm giảm nhịp tim và thể tích tâm thu dẫn đến giảm cung lượng tim và mức tiêu thụ oxy. Trong điều trị mạn tính, ban đầu bisoprolol làm giảm sức cản ngoại vi.

##### DƯỢC ĐỘNG HỌC

- Hấp thu: Bisoprolol hầu như được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa và sinh khả dụng đạt khoảng 90% sau khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc.
- Phân bố: Bisoprolol liên kết với protein huyết tương khoảng 30%. Thể tích phân bố 3,5 lít/kg. Độ thanh thải toàn phần xấp xỉ 15 lít/giờ. Thời gian bán thải trong huyết tương 10 - 12 giờ và cho hiệu quả đến 24 giờ sau khi uống liều 1 lần/ngày.
- Chuyển hóa và thải trừ: Bisoprolol được chuyển hóa và thải trừ theo hai con đường: 50% sẽ được chuyển hóa tại gan thành dạng không hoạt tính, 50% còn lại không bị chuyển hóa và được thải trừ qua thận. Quá trình thải trừ tại gan và thận xảy ra với mức độ ngang nhau nên không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Dược động học ở bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định có kèm theo suy gan hoặc suy thận chưa được nghiên cứu.
- Tính tuyến tính: Động học của bisoprolol tuyến tính và không phụ thuộc vào tuổi. Ở những bệnh nhân suy tim mạn tính (độ III theo phân loại NYHA), nồng độ bisoprolol trong huyết tương cao hơn và thời gian bán hủy dài hơn so với tình nguyện viên khỏe mạnh. Nồng độ tối đa trong huyết tương ở trạng thái ổn định là  $64 \pm 21$  ng/ml đạt được với mức liều 10 mg/ngày, thời gian bán hủy là  $17 \pm 5$  giờ.

#### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 03 vỉ x 10 viên nén bao phim. Vỉ bìa Al-Al.
- Hộp 05 vỉ x 10 viên nén bao phim. Vỉ bìa Al-Al.
- Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim. Vỉ bìa Al-Al.

#### BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 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

CÔNG TY TNHH HASAN - DERMAPHARM

Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam

