

- a) Nghiên cứu kết hợp chéo.
 - b) Bệnh nhân với kali huyết thanh bình thường tính theo đường cơ bản.
 - c) Trung bình thay đổi tính từ đường cơ bản ở tuần thứ 4.
 - d) Phần trăm bệnh nhân có bất thường ở tuần thứ 4.
- B (Bisoprolol fumarate) - H (Hydrochlorothiazide)

Điều trị với cả 2 thuốc chẹn beta và thuốc lợi tiểu thiazide có liên quan tới sự gia tăng acid uric. Tuy nhiên, tầm quan trọng của sự thay đổi ở những bệnh nhân được điều trị với bisoprolol fumarate/HCT 6,25mg là thấp hơn ở những bệnh nhân được điều trị với HCT 25mg. Sự gia tăng trung bình các chất béo trung tính huyết thanh đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị với bisoprolol fumarate + hydrochlorothiazide 6,25mg. Tổng số cholesterol nói chung không bị ảnh hưởng, nhưng có sự giảm nhẹ lượng cholesterol HDL đã được ghi nhận.

Các xét nghiệm bất thường khác được báo cáo theo từng các thành phần được liệt kê dưới đây:

Bisoprolol fumarate

Trong thử nghiệm lâm sàng các thay đổi chỉ số thường xuyên nhất trong phòng thí nghiệm là sự gia tăng các chất béo trung tính trong huyết thanh, nhưng điều này không nhất quán trong phát hiện.

Bất thường không thường xuyên trong thử nghiệm gan đã được báo cáo. Theo kinh nghiệm của Mỹ các thử nghiệm có đối chứng với liều điều trị bisoprolol fumarate trong 4-12 tuần, tỷ lệ tăng cao đồng thời trong SGOT và SGPT gấp từ 1 đến 2 lần mức bình thường là 3,9% so với 2,5% của giả dược. Không có bệnh nhân nào có mức cao đồng thời gấp hơn 2 lần mức bình thường.

Kinh nghiệm sử dụng lâu dài không kiểm soát khi điều trị với bisoprolol fumarate trong 6-18 tháng, tỷ lệ mắc phải của một hoặc đồng thời nhiều mức cao trong chỉ số SGOT và SGPT gấp từ 1 đến 2 lần mức bình thường là 6,2%. Tỷ lệ thường xuất hiện là 1,9%. Đối với mức cao đồng thời của SGOT và SGPT lớn hơn 2 lần mức bình thường, tỷ lệ mắc là 1,5%. Tỷ lệ xuất hiện nhiều là 0,3%. Trong nhiều trường hợp các mức cao là do rối loạn tiềm ẩn hoặc giải quyết trong quá trình tiếp tục điều trị với bisoprolol fumarate.

Các thay đổi chỉ số khác ở phòng thí nghiệm bao gồm sự gia tăng nhẹ trong acid uric, creatinine, BUN (blood urea nitrogen or serum creatinine), kali huyết thanh, glucose và phospho, giảm bạch cầu và tiểu cầu. Đã có báo cáo thường xuyên của tăng bạch cầu ái toan. Đây là những thay đổi thường không quan trọng và hiếm khi dẫn đến sự ngưng dùng bisoprolol fumarate.

Hydrochlorothiazide (HCT)

Tăng đường huyết, đường niệu, tăng acid uric máu, hạ kali máu và sự mất cân bằng điện giải (xem Thận trọng), tăng lipid máu, chứng tăng calci huyết, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết có liên quan đến liều pháp HCT.

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).

QUÁ LIỀU:

Hiện có ít thông tin về quá liều với bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide. Tuy nhiên, một số trường hợp quá liều với bisoprolol fumarate đã được báo cáo (tối đa: 2000 mg). Chậm nhịp tim và / hoặc tụt huyết áp đã được ghi nhận. Thuốc cường giao cảm đã được dùng trong một số trường hợp và tất cả các bệnh nhân đều hồi phục.

Các dấu hiệu thường xuyên dự kiến quan sát với quá liều

thuốc chẹn beta là chậm nhịp tim và hạ huyết áp. Tình trạng ngủ lịm cũng phổ biến và với quá liều nghiêm trọng sẽ bị mê sảng, hôn mê, co giật và ngừng hô hấp đã được báo cáo xảy ra. Suy tim sung huyết, co thắt phế quản và hạ đường huyết có thể xảy ra, đặc biệt là ở những bệnh nhân đang có sẵn các bệnh ở các cơ quan này. Với các thuốc lợi tiểu thiazide, nhiễm độc cấp tính rất hiếm xảy ra. Điểm đặc trưng nổi bật nhất của quá liều là gây mất dịch lỏng và chất điện giải cấp tính. Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm tim mạch (tim đập nhanh, hạ huyết áp, sốc), thần kinh cơ (yếu ớt, lú lẫn, chóng mặt, chuột rút cơ bắp chân, dị cảm, mệt mỏi, suy giảm ý thức), tiêu hóa (buồn nôn, nôn, khát nước), thận (tiểu nhiều, thiếu niệu hoặc vô niệu [gây ra do *hemoconcentration*]) và các thay đổi kết quả xét nghiệm ở phòng thí nghiệm (hạ kali máu, hạ natri máu, giảm chloride máu (*hypochloremia*), nhiễm kiềm, tăng nitrogen urea huyết (*BUN, Blood Urea Nitrogen*) [đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận]) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Liều uống LD₅₀ của hydrochlorothiazide lớn hơn 10g/kg cho cả hai loài chuột nhắt và chuột cống.

Nếu nghi ngờ có quá liều bisoprolol fumarate và hydrochlorothiazide thì nên ngưng việc điều trị và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ vì không có thuốc giải độc đặc biệt. Một số dữ liệu hạn chế gợi ý bisoprolol fumarate không thể bị thẩm tách, tương tự như vậy cũng không có dấu hiệu cho thấy hydrochlorothiazide có thể bị thẩm tách.

Các biện pháp đề nghị chung bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày, uống than hoạt tính, hỗ trợ hô hấp, điều chỉnh sự mất cân bằng dịch lỏng và chất điện giải và điều trị co giật. Căn cứ vào các tác động dược lý học dự kiến và khuyến cáo cho thuốc chẹn beta khác và hydrochlorothiazide, các biện pháp sau đây cần được xem xét khi thực hiện lâm sàng:

Nhịp tim chậm: Tiêm tĩnh mạch atropine. Nếu đáp ứng chưa đạt, có thể dùng thận trọng isoproterenol hoặc một thuốc khác có tác dụng làm tăng, điều nhịp (chronotropic) tích cực. Trong một số trường hợp, đặt máy tạo nhịp tim tạm thời để kích thích tăng nhịp.

Hạ huyết áp, Sốc: Bệnh nhân khi nằm tư thế các chân nên được nâng lên. Truyền dịch tĩnh mạch để điều chỉnh cân bằng dịch lỏng và chất điện giải bị mất (kali, natri). Có thể cần tiêm tĩnh mạch glucagon hoặc một thuốc chủ vận alpha-adrenergic.

Biến tim (mức độ thứ hai hoặc thứ ba): Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận và được điều trị bằng dịch truyền isoproterenol hoặc đặt máy tạo nhịp tim, nếu thích hợp.

Suy tim sung huyết: Bắt đầu thực hiện các biện pháp điều trị thông thường (tức là dùng digitalis, thuốc lợi tiểu, thuốc làm giãn mạch, làm tăng lực co bóp cơ tim).

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

Hạ đường huyết: Tiêm tĩnh mạch glucose.

Giám sát y tế: Cân bằng chất lỏng và chất điện phân (đặc biệt là huyết thanh kali) và chức năng thận phải được theo dõi cho đến khi bình thường hóa.

ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ - Vỉ 10 viên.

BẢO QUẢN:

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

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG: TCCS.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

SỐ ĐĂNG KÝ:

SAVI PROLOL PLUS HCT 2.5/6.25: VD-20813-14

SAVI PROLOL PLUS HCT 5/6.25: VD-20814-14

ĐỂ XA TÀM TAY CỦA TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SĨ.



ĐS. NGUYỄN HỮU MINH