90042310

MERCK

Rx

Concor® 5 mg

Bisoprolol fumarate

Keep out of reach of children
Read the instruction carefully before use
Consult your doctor for more information
Use upon doctor's prescription only

COMPOSITION

Each film-coated tablet contains:

Active ingredient: Each film-coated tablet contains 5 mg bisoprolol fumarate.

Excipients: Tablet core: Silica, colloidal anhydrous; magnesium stearate, crospovidone, microcrystalline cellulose, maize starch, calcium hydrogen phosphate, anhydrous.

Film coating: Iron oxide yellow (E172), dimethicone, macrogol 400, titanium dioxide (E171), hypromellose.

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM

Film-coated tablet

Concor® 5 mg are yellowish white, heart-shaped tablets with a dividing score.

The scored tablets can be divided into equal doses.

INDICATION

- Treatment of high blood pressure (hypertension)
- Treatment of Coronary heart disease (angina pectoris)
- Treatment of stable chronic heart failure with reduced systolic left ventricular function in addition to ACE inhibitors, and diuretics, and optionally cardiac glycosides.

POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Posology

Treatment of hypertension or angina pectoris

Treatment should principally be initiated gradually with low doses, which are then increased slowly. In all cases the dosage should be adjusted individually, in particular according to the pulse rate and therapeutic success.

Hypertension

The recommended dosage is 5 mg bisoprolol fumarate once daily.

In milder forms of hypertension (diastolic blood pressure up to 105 mmHg) therapy with 2.5 mg once daily may be adequate.

If necessary, the dosage may be increased to 10 mg once daily. A further increase of dosage is justified only in exceptional cases.

The maximum recommended dosage is 20 mg once daily.

Coronary heart disease [angina pectoris]

The recommended dosage is 5 mg bisoprolol fumarate once daily.

If necessary, the dosage may be increased to 10 mg once daily. A further increase of dosage is justified only in exceptional cases.

The maximum recommended dosage is 20 mg once daily.

Duration of therapy

The duration of treatment is not limited. It depends upon the nature and severity of the disease.

Concor therapy should not be stopped abruptly, particularly not in patients with coronary heart disease, as this may lead to acute deterioration of the patient's state of health. If discontinuation of therapy becomes necessary, the dose should be gradually reduced (e.g. halving of the dose at weekly intervals).

Treatment of stable chronic heart failure

Standard treatment of CHF consists of an ACE inhibitor (or an angiotensin receptor blocker in case of intolerance to ACE inhibitors), a beta-blocker, diuretics, and when appropriate cardiac glycosides. Patients should be stable (without acute heart failure) when bisoprolol treatment is initiated.

Recommendation: The treating physician should be experienced in the management of chronic heart failure.

Transient worsening of heart failure, hypotension, or bradycardia may occur during the titration period and thereafter.

Posology

Titration phase

The treatment of stable chronic heart failure with bisoprolol requires gradual dose titration.

The treatment with bisoprolol is to be initiated with gradual dose escalation according to the following regimen:

- 1.25 mg once daily for 1 week, if this dose is well tolerated increase to
- 2.5 mg once daily for a further week, if this dose is well tolerated increase to
- 3.75 mg once daily for a further week, if this dose is well tolerated increase to
- 5 mg once daily for the 4 following weeks, if this dose is well tolerated increase to
- 7.5 mg once daily for the 4 following weeks, if this dose is well tolerated increase to
- 10 mg once daily as maintenance dose

The maximum recommended dose is 10 mg once daily.

Close monitoring of vital signs (blood pressure, heart rate) and symptoms of worsening heart failure is recommended during the titration phase. Symptoms may occur already on the first day of treatment.

Treatment modification

If the maximum recommended dose is not well tolerated, gradual dose reduction may be considered.

In case of transient worsening of heart failure, hypotension or bradycardia reconsideration of the dosage of the concomitant medication is recommended. It may also be necessary to temporarily lower the dose of bisoprolol or to consider discontinuation.

The reintroduction and/or uptitration of bisoprolol should always be considered when the patient becomes stable again.

If discontinuation is considered, gradual dose decrease is recommended, since abrupt withdrawal may lead to acute deterioration of the patient's condition.

Treatment of stable chronic heart failure with bisoprolol is generally a long-term treatment.

Special populations

Patients with liver or kidney function disorders:

- *Treatment of hypertension or angina pectoris:* In patients with liver or kidney function disorders of mild to moderate severity no dosage adjustment is normally required. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 20 ml/min) and in patients with severe hepatic impairment a daily dose of 10 mg bisoprolol must not be exceeded.

  There is only limited experience with the use of bisoprolol in dialysis patients. There are no indications of the necessity to alter the dose regimen.
- *Treatment of stable chronic heart failure:* There is no information regarding pharmacokinetics of bisoprolol in patients with chronic heart failure and concomitant hepatic or renal impairment. Titration of the dose in these populations must therefore be made with particular caution.

Elderly: No dosage adjustment is required.

Paediatric population: There is insufficient experience with bisoprolol in children, therefore

UNDESIRABLE EFFECTS

The following definitions apply to the frequency terminology used hereafter:

Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (<1/10,000), frequency not known: cannot be estimated from the available data

- *Investigations*
  Rare: increased triglycerides, increased liver enzymes (ALAT, ASAT)
- *Cardiac disorders*
  Very common: bradycardia (in patients with chronic heart failure)
  Common: worsening of heart failure (in patients with chronic heart failure)
  Uncommon: AV-conduction disturbances; bradycardia & worsening of pre-existing heart failure (in patients with hypertension or angina pectoris);
- *Nervous system disorders*
  Common: dizziness*, headache*
  Rare: syncope
- *Eye disorders*
  Rare: reduced tear flow (to be considered if the patient uses contact lenses)
  Very rare: conjunctivitis
- *Ear and labyrinth disorders*
  Rare: hearing disorders
- *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*
  Uncommon: bronchospasm in patients with bronchial asthma or a history of obstructive airways disease
  Rare: allergic rhinitis
- *Gastrointestinal disorders*
  Common: gastrointestinal complaints such as nausea, vomiting, diarrhoea, constipation
- *Skin and subcutaneous tissue disorders*
  Rare: hypersensitivity reactions such as pruritus, flush, rash
  Very rare: alopecia. Beta-blockers may provoke or worsen psoriasis or induce psoriasis-like rash.
- *Musculoskeletal and connective tissue disorders*
  Uncommon: muscle weakness, muscle cramps
- *Vascular disorders*
  Common: feeling of coldness or numbness in the extremities; hypotension (in patients with chronic heart failure)
  Uncommon: hypotension (in patients with hypertension or angina pectoris), orthostatic hypotension (in patients with chronic heart failure)
- *General disorders*
  Common: asthenia (in patients with chronic heart failure), fatigue*
  Uncommon: asthenia (in patients with hypertension or angina pectoris).
- *Hepatobiliary disorders*
  Rare: hepatitis
- *Reproductive system and breast disorders*
  Rare: erectile dysfunction.
- *Psychiatric disorders*
  Uncommon: depression, sleep disorders
  Rare: nightmares, hallucinations

  Applies only to patients with hypertension or angina pectoris:

  *These symptoms especially occur at the beginning of the therapy. They are generally mild and usually disappear within 1-2 weeks.

Tell your doctor if you notice any of the side effects listed above or any other unwanted or unexpected effects. To prevent serious reactions, speak to a doctor immediately if a side effect is severe, occurred suddenly or gets worse rapidly.

INTERACTION

Combinations not recommended

Treatment of stable chronic heart failure

Class-I antiarrhythmic medicines (e.g. quinidine, disopyramide, lidocaine, phenytoin; flecainide, propafenone): Effect on atrio-ventricular conduction time may be potentiated and the negative inotropic effect increased

All indications

Calcium antagonists of the verapamil type and to a lesser extent of the diltiazem type: Negative influence on contractility and atrio-ventricular conduction. Intravenous administration of calcium antagonists of the verapamil type may lead to profound hypotension and atrioventricular block in patients on beta-blocker treatment.

Centrally acting blood pressure-lowering medicines such as clonidine and others (e.g. methyldopa, moxonodine, rilmenidine, reserpine): Combination therapy with centrally acting antihypertensives may lead to a deterioration of heart failure due to reduction of the central sympathetic tonus (reduction of heart rate, cardiac output, vasodilatation). Abrupt withdrawal, particularly if prior to beta-blocker discontinuation, may increase risk of "rebound hypertension".

Combinations to be used with caution

Treatment of hypertension or coronary heart disease (angina pectoris)

Class-I antiarrhythmic medicines (e.g. quinidine, disopyramide, lidocaine, phenytoin; flecainide, propafenone): Effect on atrio-ventricular conduction time and negative inotropic effect may be increased.

All indications

Calcium antagonists of the dihydropyridine type (e.g. nifedipine): Concomitant administration may increase the risk of hypotension and impairment of ventricular pump function in patients with heart failure cannot be excluded.

Class-III antiarrhythmic medicines (e.g. amiodarone): Effect on atrio-ventricular conduction time may be potentiated.

Parasympathomimetic: Combination therapy may increase the atrio-ventricular conduction time and the risk of bradycardia.

Topical application ß-blockers (e.g. as in eye drops for glaucoma treatment) may intensify the systemic effects of bisoprolol.

Insulin and oral antidiabetic agents: Increase of blood sugar lowering effect. Blockade of betaadrenoceptors may mask symptoms of hypoglycaemia.

Anaesthetic agents: Attenuation of reflex tachycardia and increased risk of hypotension (see section Special warnings and precautions)

Digitalis glycosides: Reduction in heart rate, increase of atrio-ventricular conduction time.

Non-steroidal anti-phlogistics (NSAIDs): may decrease blood pressure-lowering effect.

β-Sympathomimetics (e.g. isoprenaline, dobutamine, orciprenaline): combination with bisoprolol may reduced the effect of both agents. Higher doses of adrenaline may be necessary for treatment of allergic reactions.

Sympathomimetics that activate both β- and α-adrenoceptors (e.g. noradrenaline, adrenaline): potential increase in blood pressure and exacerbated intermittent claudication. Such interactions are more likely in nonselective β-blockers.

Concomitant use with antihypertensive agents as well as other medicines with blood pressure lowering potential (e.g. tricyclic antidepressants, barbiturates, phenothiazines) may increase the risk of hypotension.

Combinations to be considered

Mefloquine: increase risk bradycardia

Pediatric population: There is insufficient experience with disoprolol in children, therefore the use of Concor® 5 mg cannot be recommended for paediatric patients.

Method of administration

Concor® 5 mg tablets are taken in the morning with or without food. They are swallowed with some liquid and not to be chewed.

CONTRAINDICATIONS

Concor® 5 mg must not be used in patients with:

- acute heart failure or during episodes of heart failure decompensation requiring intravenous inotropic therapy
- cardiogenic shock
- second or third degree AV block (without a pacemaker)
- sick sinus syndrome
- sinoatrial block
- symptomatic bradycardia
- symptomatic hypotension
- severe bronchial asthma,
- severe forms of peripheral arterial occlusive disease or severe forms of Raynaud's syndrome,
- untreated phaeochromocytoma (see section *Special warnings and special precautions for use*)
- metabolic acidosis,
- hypersensitivity to bisoprolol or to any of the excipients (see *composition*).

SPECIAL WARNINGS AND SPECIAL PRECAUTIONS FOR USE

Treatment of hypertension or angina pectoris

Concor therapy should not be stopped abruptly, particularly not in patients with coronary heart disease, because this may lead to transitional worsening of heart condition (see section *Posology and method of administration).*

Concor must be used with caution in patients with hypertension or angina pectoris and accompanying heart failure.

Treatment of stable chronic heart failure

The treatment of stable chronic heart failure with bisoprolol has to be initiated with a special titration phase.

Especially in patients with ischaemic heart disease, treatment must not be discontinued suddenly unless clearly indicated since this might lead to a transitory worsening of the heart disease.

Initiation and discontinuation of treatment with bisoprolol requires regular patient monitoring.

There is no therapeutic experience of bisoprolol treatment of heart failure in patients with the following diseases and conditions:

- insulin dependent diabetes mellitus (type I)
- severely impaired renal function
- severely impaired hepatic function
- restrictive cardiomyopathy
- congenital heart disease
- haemodynamically relevant heart valve disease
- myocardial infarction within the last 3 months

Combination of bisoprolol with calcium antagonists of the verapamil or diltiazem type with class-I antiarrhythmic drugs and with centrally acting antihyperteinsive drugs is generally not recommended (see section *Interaction).*

For all indications

Bisoprolol must be used with special caution in patients with:

- bronchospasm (bronchial asthma, obstructive airways diseases) (in treatment of patients with stable chronic heart failure).
- diabetes mellitus showing large fluctuations in blood glucose values; symptoms of hypoglycaemia (e.g. tachycardia, palpitations or sweating) may be masked.
- strict fasting.
- ongoing desensitisation therapy. As with other beta-blockers, bisoprolol may increase both the sensitivity towards allergens and the severity of anaphylactic reactions. Epinephrine treatment may not always give the expected therapeutic effect in these cases.
- first degree AV block.
- Prinzmetal's angina; Cases of coronary vasospasm have been observed. Despite its high beta1-selectivity, angina attacks cannot be completely excluded when bisoprolol is administered to patients with Prinzmetal's angina.
- peripheral arterial occlusive disease. Deteriorations of symptoms may occur especially when starting therapy.

Although cardioselective (beta$_1$) beta-blockers may have less effect on lung function than nonselectivebeta-blockers, as with all beta-blockers, these should be avoided in patients with obstructive airways diseases, unless there are compelling clinical reasons for their use. Where such reasons exit, Concor may be used with caution. In patients with obstructive airways disease, the treatment with bisoprolol should be started at the lowest possible dose and patients should be carefully monitored for new symptoms (e.g. dysnea, exercise intolerance, cough) *(in treatment of stable chronic heart failure).* In bronchial asthma or other chronic obstructive pulmonary dysfunction that may be associated with symptoms, concomitant bronchodilating therapy is indicated. Occasionally an increase of airway resistance may occur in asthma patients, therefore the dose of β_2-stimulants may have to be increased.

General anaesthesia

In patients receiving general anaesthesia, beta-blockers reduce the risk of arrhythmia and myocaridial ischemia during induction of anaesthesia, intubation, and postoperatively. It is currently recommended that maintenance of beta-blockade be continued peri-operatively. The anaesthetist must be informed that the patient is being treated with beta-blockers as this may lead to potential interactions with other pharmaceuticals resulting in bradyarrhythmia, and attenuation of reflex tachycardia, and decreased reflex ability to compensate for blood loss. If discontinuation of beta-blocker therapy prior to surgery is necessary, this should be done gradually and completed about 48 hours before anaesthesia.

Patients with psoriasis or with a history of psoriasis should only be prescribed beta-blockers (e.g. bisoprolol) after carefully balancing the benefits against the risks.

In patients with phaeochromocytoma bisoprolol must not be administered until after α-receptor blockade.

Under treatment with bisoprolol the symptoms of thyrotoxicosis may be masked.

Use of Concor may lead to positive results in doping tests. Use of Concor for doping may be a threat for the user's health.

EFFECTS ON THE ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

In a study with patients suffering from coronary heart disease bisoprolol did not affect the driving performance of the patients. However, due to individually different reactions, the ability to drive a vehicle or to operate machinery may be impaired. This needs to be considered particularly at the start of treatment, after change of dose, as well as in conjunction with alcohol.

FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy

Bisoprolol has pharmacological effects that may have a negative impact on pregnancy and/or the foetus/newborn.

In general, beta-blockers reduce placental perfusion. This has been associated with intrauterine growth retardation, death of the foetus, spontaneous abortion or early labour. Adverse effects (e.g. hypoglycaemia and bradycardia) may occur in the foetus and the new-born infant. If treatment with beta-adrenoceptor blockers is necessary, beta$_1$-selective adrenoceptor blockers are preferable.

Bisoprolol is not recommended during pregnancy unless clearly necessary. If treatment with bisoprolol is considered necessary, uteroplacental blood flow and foetal growth must be monitored. In case of harmful effects on pregnancy or the foetus, consideration of alternative treatment is recommended. The newborn infant must be closely monitored. Symptoms of hypoglycaemia and bradycardia are generally to be expected within the first 3 days.

Breast-feeding

It is unknown whether bisoprolol is excreted into human milk. Therefore, breastfeeding is not recommended during intake of bisoprolol.

Monoamine oxidase inhibitors (except MAO-B inhibitors) enhanced hypotensive effect of the beta-blockers but also risk for hypertensive crisis.

PHARMACOLOGICAL PROPERIES

Pharmacodynamic group

Pharmacotherapeutic group: selective beta-blocker. ATC code: C07AB07.

Mechanism of action

Bisoprolol, the active ingredient of Concor® 5 mg, is a highly beta1-selective-adrenoceptor blocking agent having neither intrinsic stimulating nor relevant membrane stabilising activity. It only shows very low affinity to the beta2-receptor of the smooth muscles of bronchi and vessels as well as to the beta2-receptors of enzymatic metabolic regulation. Therefore, bisoprolol is generally not to be expected to influence the airway resistance and beta2-mediated metabolic effects. Its beta1-selectivity extends beyond the therapeutic dose range.

Patient with hypertension and coronary heart disease (angina pectoris)

Bisoprolol has no pronounced negatively inotropic activity. The maximum effect of bisoprolol sets in 3-4 hours after oral administration. The plasma elimination half-life of 10-12 hours results in 24-hour efficacy when administered once daily. In general, the maximum antihypertensive effect of bisoprolol is achieved after 2 weeks of treatment.

In acute therapy of patients with coronary heart disease without chronic heart failure, bisoprolol decreases the heart rate and reduces the stroke volume resulting in diminished ejection fraction and oxygen consumption. In chronic therapy the initially increased peripheral resistance decreases. Among others depression of plasma renin activity is discussed as a mechanism of action underlying the antihypertensive effect of beta-blockers. Bisoprolol suppresses the response to sympathoadrenergic activity by blocking cardiac beta$_1$-receptors. This causes slowing of the heartbeat and decreasing contractility thus leading to reduced mycocardial oxygen consumption. The latter represents the desired effect in patients with angina pectoris and underlying coronary heart disease.

Clinical efficacy and safety (in the treatment of stable Chronic heart failure)

In total 2647 patients were included in the CIBIS II trial. 83% (n = 2202) were classified as NYHA class III and 17% (n = 445) were in NYHA class IV. All patients had stable symptomatic heart failure (ejection fraction ≤35% by echocardiography). All-cause mortality was 17.3% in the placebo group and 11.8% in the bisoprolol group (relative reduction 34%). There was a decrease in sudden deaths (3.6% vs 6.3%, relative reduction by 44%) and in hospitalizations for heart failure decompensation (12% vs 17.6%, relative reduction by 36%). Finally, the clinical status of the patients improved significantly (according to the NYHA classification). At the start of bisoprolol treatment and during the titration phase, patients were admitted to hospital for bradycardia (0.53%), hypotension (0.23%) or acute decompensation (4.97%). However, hospital admissions were not more frequent in the bisoprolol group than in the placebo group (0%, 0.3% or 6.74%, respectively). Throughout the entire study period, fatal stroke or stroke with subsequent disability occurred in 20 patients in the bisoprolol group vs. 15 patients in the placebo group.

The CIBIS III study assessed 1010 patients aged ≥65 years with mild to moderate chronic heart failure (CHF; NYHA class II or III) and left ventricular ejection fraction ≤35%, who had not been pretreated previously with ACE inhibitors, beta-receptor blockers or angiotensin receptor blockers. Following an initial phase with bisoprolol or enalapril for 6 months, patients were treated with the combination of bisoprolol and enalapril for 6 to 24 months. During the initial 6-month treatment with bisoprolol there was a trend towards a more frequent worsening of heart failure. The per-protocol analysis did not demonstrate noninferity of the initial bisoprolol treatment vs. initial enalapril treatment. Nevertheless, both strategies for induction of CHF therapy were asociated with similar rates for the combination of death and hospital admission (per-protocol population: 32.4% with initial bisoprolol therapy vs. 33.1% with initial enalapril therapy). The study showed that bisoprolol can also be used in elderly patients with mild to moderate chronic heart failure.

Bisoprolol is also used for the treatment of hypertension and angina.

In acute administration in patients with coronary heart disease without chronic heart failure bisoprolol reduces the heart rate and stroke volume and thus the cardiac output and oxygen consumption. In chronic administration the initially elevated peripheral resitance decreases.

Pharmacokinetic properties

Absorption

More than 90% of an oral dose of bisoprolol is absorbed from the gastrointestinal tract. The absorption is independent of food intake.

Distribution.

The distribution volume is 3.5 l/kg. The plasma protein binding of bisoprolol is about 30%.

Biotransformation and elimination:

Bisoprolol is excreted from the body by two routes. 50% is metabolised by the liver to inactive metabolites which are then excreted by the kidneys. The remaining 50% is excreted by the kidneys in an unmetabolised form. Total clearance is approximately 15 l/h. The half-life of elimination from plasma of 10-12 hours gives a 24 hour effect after dosing once daily.

Linearity

The kinetics of bisoprolol are linear and independent of age.

Special patient populations

Since the elimination takes place in the kidneys and the liver to the same extent a dosage adjustment is not required for patients with impaired hepatic or renal fuction. The pharmacokinetic in patients with chronic heart failure and with impaired liver or renal function has not been studied. In patient with chronic heart failure (NYHA stage III) the plasma levels of bisoprolol are higher and the half-life is prolonged compared with healthy volunteers. Maximum plasma concentration at steady state is 64 ± 21 ng/ml at a daily dose of 10 mg and the half-life is 17 ± 5 hours.

PRECLINICAL SAFETY DATA

The preclinical data reveal no special risks for humans based on conventional studies on safety pharmacology, chronic toxicity, mutagenicity or carcinogenicity. Like other beta-blockers, high doses of bisoprolol caused maternal (decreased food intake and weight loss) and embryonal/foetal toxicity (increased incidence of resorptions, reduced birth weight of the offspring, retarded physical development), but not teratogenicity.

OVERDOSE AND MANAGEMENT

Symptoms

The most common signs of overdose with a beta-blocker are bradycardia, hypotension, bronchospasm, acute heart insufficiency and hypoglycaemia. To date a few cases of overdosage (maximum 2,000 mg) with bisoprolol have been reported in patients with hypertension and/or coronary heart disease. These patients exhibited bradycardia and hypotension. All patients recovered.

The sensitivity to high single doses of bisoprolol varies greatly between individuals. The probability that patients with heart failure could react sensitively should be considered.

Measures

If overdose occurs, bisoprolol treatment should be stopped and supportive and symptomatic treatment should be provided. Limited data suggest that bisoprolol is poorly dialysable. Based on the expected pharmacologic actions and recommendations for other beta-blockers, the following general measures should be considered when clinically warranted.

Bradycardia: Administer intravenous atropine. If the response is inadequate, isoprenaline or another agent with positive chronotropic properties may be given cautiously. Under some circumstances, temporary pacemaker insertion may be necessary.

Hypotension: Intravenous fluids and vasopressors should be administered. Intravenous glucagon may also be useful.

AV block (second or third degree): Patients should be carefully monitored and treated with isoprenaline infusion. If appropriate, a temporary pacemaker should be inserted.

Acute worsening of heart failure: Administer i.v. diuretics, positive inotropic agents, vasodilating agents.

Bronchospasm: Administer bronchodilator therapy such as isoprenaline, beta2-sympathomimetic drugs and/or aminophylline.

Hypoglycaemia: Administer i.v. glucose.

Storage and Stability

Do not store above 30°C.

Do not use after the expiry date.

Shelf-life: 36 months from the manufacturing day

Product specification: Manufacturer's

Presentation: Box of 3 blisters x 10 film coated tablets

Manufacturer:

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt, Germany

Packing site:

PtG Health Austria GmbH & Co. OG, Hoessigasse 20

9800 Spittal/ Drau, Austria

Rx

Concor® 5 mg

Bisoprolol fumarate

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:
Thành phần dược chất: Bisoprolol fumarate..... 5 mg
Thành phần tá dược: Viên nhân: Silica colloidal khan; magnesi stearat, crospovidon, cellulose vi tinh thể, tinh bột ngô, calci hydrophosphat khan.
Lớp phim bao: Oxyt sắt vàng (E172), dimethicon, macrogol 400, titan dioxid (E171), hypromellose.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.
Concor® 5 mg là viên nén hình trái tim màu trắng hơi vàng với một vạch chia.
Viên nén với vạch chia có thể được bẻ thành những liều bằng nhau.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị tăng huyết áp
- Điều trị bệnh mạch vành (Đau thắt ngực)
- Điều trị bệnh suy tim mãn tính ổn định kèm suy giảm chức năng tâm thu thất trái kết hợp với thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu và với các glycoside tim khi thích hợp.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều lượng

Điều trị tăng huyết áp và bệnh mạch vành:

Nguyên tắc nên khởi đầu điều trị với liều thấp, và sau đó tăng liều từ từ. Trong mọi trường hợp, liều dùng nên được điều chỉnh cho từng bệnh nhân, đặc biệt là dựa trên nhịp tim và kết quả điều trị.

Tăng huyết áp

Liều khuyến cáo là 5 mg bisoprolol fumarate một lần/ ngày.
Trong trường hợp tăng huyết áp nhẹ (huyết áp tâm trương đến 105 mmHg) có thể điều trị với 2,5 mg một lần/ ngày là đủ.
Nếu cần thiết, liều có thể được tăng lên 10 mg một lần/ ngày. Tăng liều cao hơn chỉ được phép trong một số trường hợp ngoại lệ.
Liều khuyến cáo tối đa là 20 mg một lần/ ngày.

Bệnh mạch vành

Liều khuyến cáo là 5 mg bisoprolol fumarate một lần/ ngày.
Nếu cần thiết, liều có thể được tăng lên 10 mg một lần/ ngày. Tăng liều cao hơn chỉ được phép trong một số trường hợp ngoại lệ.
Liều khuyến cáo tối đa là 20 mg một lần/ ngày.

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị thường là không giới hạn. Thời gian điều trị phụ thuộc vào tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh.
Không nên dừng điều trị đột ngột với Concor, đặc biệt không được dừng điều trị đột ngột ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành, bởi điều này có thể dẫn đến suy giảm cấp tính tình trạng sức khỏe của bệnh nhân. Nếu cần thiết ngừng điều trị, nên giảm liều từ từ (ví dụ giảm nửa liều sau mỗi tuần).

Điều trị suy tim mãn ổn định:

Phác đồ điều trị chuẩn suy tim mãn tính gồm có các thuốc ức chế men chuyển (ACE) (hoặc chẹn thụ thể angiotensin trong trường hợp không dung nạp các thuốc ức chế men chuyển), chẹn beta, thuốc lợi tiểu và với các glycoside trợ tim khi thích hợp. Trước khi bắt đầu điều trị với bisoprolol, bệnh nhân cần phải ổn định (không bị suy tim cấp).
Khuyến cáo: Bác sĩ điều trị cần phải có kinh nghiệm trong điều trị suy tim mãn.
Suy tim nặng hơn thoáng qua, hạ huyết áp, hoặc nhịp tim chậm có thể xảy ra trong giai đoạn chỉnh liều và sau đó.

Liều dùng

Giai đoạn chỉnh liều

Điều trị suy tim mãn tính ổn định với bisoprolol yêu cầu cần có giai đoạn chỉnh liều từ từ.
Điều trị với bisoprolol cần được bắt đầu với việc tăng liều từ từ theo liệu trình sau:

•	1,25 mg	một lần/ngày trong 1 tuần, nếu dung nạp tốt tăng lên
•	2,5 mg	một lần/ngày trong 1 tuần tiếp theo, nếu dung nạp tốt tăng lên
•	3,75 mg	một lần/ngày trong 1 tuần tiếp theo, nếu dung nạp tốt tăng lên
•	5 mg	một lần/ngày trong 4 tuần tiếp theo, nếu dung nạp tốt tăng lên
•	7,5 mg	một lần/ngày trong 4 tuần tiếp theo, nếu dung nạp tốt tăng lên
•	10 mg	một lần/ngày như liều duy trì

Liều khuyến cáo tối đa là 10 mg một lần mỗi ngày.
Cần theo dõi chặt chẽ dấu hiệu sinh tồn (huyết áp, nhịp tim) và các triệu chứng suy tim nặng lên trong giai đoạn chỉnh liều. Triệu chứng có thể xảy ra ngay ngày đầu tiên điều trị.
Nếu bệnh nhân không dung nạp với liều khuyến cáo tối đa, có thể cân nhắc giảm liều từ từ.
Trong trường hợp xảy ra suy tim nặng hơn thoáng qua, hạ huyết áp hay chậm nhịp tim, khuyến cáo nên xem xét lại liều của các thuốc đang sử dụng đồng thời. Giảm liều bisoprolol tạm thời hoặc xem xét ngừng điều trị bisoprolol khi cần thiết.
Luôn cân nhắc bắt đầu sử dụng lại bisoprolol và/hoặc tăng liều bisoprolol khi bệnh nhân ổn định trở lại.
Nếu cần thiết phải ngưng điều trị, nên giảm liều từ từ vì ngừng điều trị đột ngột có thể làm xấu đi cấp tính tình trạng của bệnh nhân.
Điều trị bệnh tim mãn tính ổn định với bisoprolol thường là điều trị lâu dài.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân bị suy thận hay suy gan:

- *Điều trị tăng huyết áp hay bệnh mạch vành:* không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy chức năng gan hay thận mức độ nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 20 ml/phút) và suy gan nặng không được vượt quá liều 10 mg bisoprolol mỗi ngày.
  Có rất ít kinh nghiệm sử dụng bisoprolol ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Không có chỉ định cần thiết phải thay đổi chế độ liều.
- *Điều trị suy tim mãn ổn định:* Không có thông tin về dược động học của bisoprolol ở bệnh nhân suy tim mãn kèm suy gan hay suy thận. Do đó, việc tăng liều cho các trường hợp này nên được tiến hành thận trọng hơn.

Người già: Không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em: Chưa có kinh nghiệm đầy đủ về việc sử dụng bisoprolol cho trẻ em, vì thế không khuyến cáo sử dụng Concor® 5 mg cho trẻ em.

Cách dùng: Concor® 5 mg nên sử dụng vào buổi sáng, kèm hay không kèm thức ăn. Uống thuốc với nước và không được nhai.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dùng Concor® 5 mg cho các bệnh nhân sau:

- Suy tim cấp hoặc các giai đoạn suy tim mất bù cần tiêm truyền tĩnh mạch các thuốc gây co cơ tim,
- Sốc do tim
- *Các rối loạn tim*
  Rất thường gặp: chậm nhịp tim (đối với bệnh nhân suy tim mãn)
  Thường gặp: tăng suy tim (đối với bệnh nhân suy tim mãn)
  Ít gặp: rối loạn dẫn truyền nhĩ thất; chậm nhịp tim và nặng thêm bệnh suy tim vốn có (ở bệnh nhân tăng huyết áp hay đau thắt ngực)
- *Các rối loạn ở hệ thần kinh*
  Thường gặp: chóng mặt*, nhức đầu*
  Hiếm gặp: ngất.
- *Các rối loạn về mắt*
  Hiếm: giảm nước mắt (cần lưu ý nếu bệnh nhân dùng kính sát tròng)
  Rất hiếm: viêm kết mạc
- *Các rối loạn về tai và tai trong*
  Hiếm: rối loạn thính giác
- *Các rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất*
  Ít gặp: co thắt phế quản ở bệnh nhân hen phế quản hay có tiền sử tắc nghẽn khí quản
  Hiếm: viêm mũi dị ứng
- *Các rối loạn về tiêu hóa*
  Thường gặp: các rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón
- *Các rối loạn về da và mô dưới da*
  Hiếm: các phản ứng mẫn cảm như ngứa, đỏ da, phát ban
  Rất hiếm: rụng tóc. Các thuốc chẹn ß có thể gây ra hay làm nặng thêm bệnh vảy nến hoặc ban đỏ như vảy nến
- *Các rối loạn về cơ xương và mô liên kết*
  Ít gặp: yếu cơ, vọp bẻ
- *Các rối loạn về mạch*
  Thường gặp: cảm thấy lạnh hay tê cóng tay chân; hạ huyết áp (ở bệnh nhân suy tim).
  Ít gặp: hạ huyết áp (ở bệnh nhân tăng huyết áp hay đau thắt ngực), bệnh hạ huyết áp thế đứng (ở bệnh nhân suy tim mãn).
- *Các rối loạn khác*
  Thường gặp: hen suyễn (đối với bệnh nhân suy tim mãn), mệt mỏi*
  Ít gặp: hen suyễn (ở bệnh nhân tăng huyết áp hay đau thắt ngực)
- *Các rối loạn gan mật*
  Hiếm: viêm gan
- *Các rối loạn về hệ sinh sản và ngực*
  Hiếm: rối loạn cương dương
- *Các rối loạn tâm thần*
  Ít gặp: trầm cảm, rối loạn giấc ngủ
  Hiếm: ác mộng, ảo giác

**Với bệnh tăng huyết áp hay bệnh mạch vành, những triệu chứng này thường xảy ra khi bắt đầu điều trị. Chúng thường nhẹ và mất đi sau 1-2 tuần điều trị.*

Thông báo ngay cho bác sĩ nếu bạn bị những tác dụng không mong muốn được liệt kê ở trên hoặc bất cứ tác dụng không mong muốn nào khác xảy ra khi sử dụng thuốc. Để phòng ngừa những tác dụng nghiêm trọng, phải thông báo ngay cho bác sĩ khi tác dụng là nghiêm trọng, bất ngờ xảy ra hay trở nên nặng hơn.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Kết hợp không nên dùng

Điều trị suy tim mãn ổn định

Các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I (như quinidin, disopyramid, lidocain, phenytoin; flecainid, propafenon) có thể làm tăng tác dụng ức chế của Concor® 5 mg lên dẫn truyền xung lực nhĩ thất và tăng hiệu quả giảm co thắt tim.

Cho tất cả các chỉ định

Các chất đối kháng Canxi kiểu verapamil và tới một mức thấp hơn của loại diltiazem có thể làm giảm tính co thắt cơ tim và làm chậm dẫn truyền xung lực nhĩ thất khi dùng chung với Concor® 5 mg. Tiêm tĩnh mạch các chất đối kháng canxi kiểu verapamil cho bệnh nhân đang điều trị với thuốc chẹn ß có thể gây ra hạ huyết áp mạnh và block nhĩ thất.
Các thuốc hạ huyết áp có tác dụng trung ương như clonidine và các thuốc khác (như methyldopa, moxonodin, rilmenidin, reserpine): sử dụng đồng thời với các thuốc hạ huyết áp có tác dụng trung ương có thể làm nặng thêm suy tim do giảm trương lực giao cảm trung ương (giảm nhịp tim và cung lượng tim, giãn mạch). Ngưng dùng thuốc đột ngột, đặc biệt là trước khi ngưng sử dụng thuốc chẹn ß có thể làm tăng nguy cơ "tăng huyết áp hồi ứng".

Kết hợp phải thận trọng

Điều trị tăng huyết áp và bệnh mạch vành

Các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I (như quinidin, disopyramid, lidocain, phenytoin; flecainid, propafenon): có thể làm tăng tác dụng ức chế lên dẫn truyền xung lực nhĩ thất và tính co thắt tim.

Cho tất cả các chỉ định

Các chất đối kháng canxi kiểu dihydropyridin (như nifedipin): có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp khi dùng chung với Concor® 5 mg. Không loại trừ gia tăng nguy cơ làm suy giảm thêm chức năng bơm tâm thất ở bệnh nhân suy tim.
Các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (như amiodaron): có thể làm tăng tác dụng ức chế trên dẫn truyền xung lực nhĩ thất.
Các thuốc cường phó giao cảm: điều trị kết hợp có thể làm tăng tác dụng ức chế lên dẫn truyền xung lực nhĩ thất và nguy cơ chậm nhịp tim.
Các thuốc chẹn ß tại chỗ (như thuốc nhỏ mắt điều trị glaucoma) có thể làm tăng tác dụng toàn thân của bisoprolol.
Insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường dùng đường uống: có thể làm gia tăng tác dụng hạ đường huyết. Thuốc chẹn beta có thể che giấu triệu chứng của tình trạng hạ đường huyết.
Các thuốc gây mê: làm suy giảm nhịp nhanh do phản xạ và tăng nguy cơ hạ huyết áp (xin xem phần *cảnh báo và thận trọng*)
Các glycoside tim: làm giảm nhịp tim, làm tăng thời gian dẫn truyền xung động.
Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs): có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp.
Các chất cường giao cảm ß (như isoprenalin, dobutamin, orciprenaline): sử dụng chung với bisoprolol có thể làm giảm tác dụng của cả hai. Liều adrenaline cao hơn có thể cần thiết để điều trị dị ứng.
Các chất cường giao cảm hoạt hóa cả thụ thể ß và α (như noradrenalin, adrenalin): có thể làm tăng huyết áp và trầm trọng hơn chứng khập khiễng cách hồi. Các tương tác này thường xảy ra với các chẹn ß không chọn lọc.
Điều trị chung với các thuốc trị tăng huyết áp cũng như các thuốc khác có khả năng làm hạ huyết áp (như thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturat, phenothiazin) có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Kết hợp cần cân nhắc

Mefloquine: có thể làm tăng nguy cơ chậm nhịp tim.
Thuốc ức chế Monoamine oxidase (ngoại trừ thuốc ức chế IMAO-B) làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chẹn ß nhưng cũng có nguy cơ tăng huyết áp đột ngột.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm điều trị: Chẹn beta chọn lọc. Mã ATC: C07AB07

- *Block nhĩ thất độ II hay độ III (không có máy tạo nhịp)*
- Hội chứng suy nút xoang,
- Block xoang nhĩ,
- Nhịp tim chậm có triệu chứng
- Huyết áp thấp có triệu chứng
- Hen phế quản nặng,
- Thể nặng của bệnh tắc động mạch ngoại biên hay hội chứng Raynaud,
- U tế bào ưa crôm chưa điều trị (xin xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)
- Toan chuyển hóa,
- Mẫn cảm với bisoprolol hay bất cứ thành phần nào của thuốc (xem mục *Thành phần*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Điều trị tăng huyết áp hoặc bệnh mạch vành (Đau thắt ngực)

Không nên dừng điều trị đột ngột với Concor®, đặc biệt ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành, vì điều này có thể dẫn đến tình trạng bệnh chuyển biến xấu hơn (xin xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

Concor® phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực có kèm theo suy tim.

Điều trị bệnh suy tim mãn tính ổn định

Điều trị suy tim mãn tính ổn định với bisoprolol phải được bắt đầu với giai đoạn chỉnh liều đặc biệt.

Đặc biệt ở những bệnh nhân bị bệnh tim thiếu máu cục bộ, không được ngừng điều trị đột ngột trừ khi có chỉ định rõ ràng bởi việc ngưng đột ngột có thể làm tình trạng suy tim nặng hơn.

Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi bắt đầu và ngừng điều trị với bisoprolol.

Không có kinh nghiệm điều trị bisoprolol trong điều trị suy tim có kèm các bệnh/tình trạng sau:

- Đái tháo đường phụ thuộc insulin (Týp I).
- Suy chức năng thận nặng.
- Suy chức năng gan nặng.
- Bệnh cơ tim hạn chế.
- Bệnh tim bẩm sinh.
- Bệnh van tim thực thể có liên quan tới huyết động.
- Nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng trước đó.

Thường không khuyến cáo sử dụng phối hợp bisoprolol và các thuốc đối kháng canxi loại verapamil hoặc ditiazem, các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, và các thuốc hạ huyết áp tác động trung ương (xin xem mục *Tương tác của thuốc*)

Cho tất cả các chỉ định

Bisoprolol phải được sử dụng một cách thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân có kèm:

- Co thắt phế quản (hen phế quản, bệnh tắc nghẽn đường thở) (khi điều trị cho bệnh nhân bị suy tim mãn tính ổn định)
- Đái tháo đường có mức đường huyết thay đổi bất thường: các triệu chứng của chứng hạ đường huyết (như mạch nhanh, hồi hộp hay tiết mồ hôi) có thể bị che giấu.
- Nhịn ăn nghiêm ngặt,
- Đang điều trị dị ứng. Cũng như với các thuốc chẹn beta khác, bisoprolol có thể làm tăng tính nhạy cảm với các kháng nguyên và mức độ nghiêm trọng của phản ứng phản vệ. Điều trị với epinephrine không luôn mang đến hiệu quả điều trị mong muốn trong những trường hợp này.
- Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất nhẹ (block nhĩ thất độ I),
- Rối loạn lưu lượng máu trong bệnh mạch vành do co thắt mạch (Chứng đau thắt ngực Prinzmetal); đã quan sát thấy một số trường hợp bị co thắt mạch vành. Mặc dù tính chọn lọc cao trên beta 1, nhưng không thể loại trừ hoàn toàn các cơn đau thắt ngực khi dùng bisoprolol ở những bệnh nhân có mắc kèm bệnh đau thắt ngực thể Prinzmetal.
- Bệnh tắc nghẽn động mạch ngoại biên. Các triệu chứng có thể diễn biến xấu hơn đặc biệt là khi bắt đầu điều trị

Mặc dù các thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim (beta 1) có thể có ít tác động lên chức năng phổi hơn các thuốc chẹn beta không chọn lọc, cũng như với tất cả các chất chẹn beta, nên tránh sử dụng những thuốc này ở các bệnh nhân bị bệnh tắc nghẽn đường thở, trừ khi có các lý do lâm sàng bắt buộc cần sử dụng. Trong những trường hợp bắt buộc, Concor® có thể được sử dụng một cách thận trọng. Ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường thở mạn tính hoặc hen phế quản có triệu chứng, điều trị với bisoprolol nên được bắt đầu ở liều thấp nhất và cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân về các triệu chứng mới (ví dụ khó thở, không dung nạp các bài tập, ho) (*Điều trị bệnh suy tim mãn tính ổn định*). Các trường hợp hen phế quản hay các rối loạn chức năng phổi tắc nghẽn mãn tính khác có thể gây ra triệu chứng, cần đồng thời điều trị giãn phế quản. Thỉnh thoảng có thể xảy ra sự gia tăng đề kháng đường thở ở những bệnh nhân hen suyễn, vì thế có thể phải tăng liều kích thích beta 2.

Gây mê toàn thân

Ở những bệnh nhân gây mê toàn thân, thuốc chẹn β giúp giảm nguy cơ loạn nhịp tim và thiếu máu cục bộ cơ tim trong giai đoạn đặt mê và đặt nội khí quản, và trong giai đoạn hậu phẫu. Hiện nay đang khuyến cáo nên duy trì thuốc chẹn β trong giai đoạn chu phẫu. Bác sĩ gây mê phải được thông báo trong trường hợp bệnh nhân đang được điều trị với chẹn β do nguy cơ tương tác với các thuốc khác, làm chậm nhịp tim, làm giảm phản xạ tăng nhịp tim và giảm khả năng phản xạ để bù lại sự mất máu. Nếu cần thiết phải ngưng sử dụng thuốc chẹn β trước khi phẫu thuật, nên giảm liều dần dần và kết thúc 48 h trước khi gây mê.

Bệnh nhân bị bệnh vảy nến hay tiền sử bị bệnh vảy nến chỉ nên sử dụng chẹn beta (ví dụ bisoprolol) sau khi đã cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

Ở bệnh nhân u tuyến thượng thận (u tế bào ưa crôm), không nên sử dụng bisoprolol cho đến sau khi phong tỏa thụ thể α.

Khi điều trị với bisoprolol các triệu chứng của nhiễm độc tuyến giáp có thể bị che giấu.

Sử dụng Concor® có thể gây ra kết quả dương tính trong thử doping. Sử dụng Concor làm chất doping có thể gây hại cho sức khỏe người sử dụng.

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

Một nghiên cứu trên bệnh nhân bị bệnh mạch vành cho thấy bisoprolol không ảnh hưởng đến khả năng lái xe của bệnh nhân. Tuy nhiên, do phản ứng có thể xảy ra khác nhau ở mỗi cá thể nên khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng. Cần lưu ý đến khả năng này đặc biệt khi bắt đầu điều trị, khi thay đổi liều cũng như khi có uống rượu.

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

Phụ nữ có thai

Bisoprolol có tác dụng dược lý có thể gây ảnh hưởng không tốt lên phụ nữ có thai và/hoặc bào thai/trẻ sơ sinh. Nói chung, chẹn beta làm giảm tưới máu nhau thai.

Điều này có thể liên quan tới sự chậm phát triển của bào thai trong tử cung, thai chết lưu, sẩy thai tự phát hoặc chuyển dạ sớm. Các tác dụng phụ (như hạ đường huyết và chậm nhịp tim) có thể xảy ra ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Nếu việc điều trị chẹn beta là cần thiết, chẹn giao cảm chọn lọc trên beta 1 là thích hợp hơn.

Bisoprolol không được khuyến cáo sử dụng khi mang thai trừ khi thực sự cần thiết. Nếu điều trị với bisoprolol được coi là cần thiết, cần theo dõi chặt chẽ lưu lượng máu nhau thai, tử cung và sự phát triển của bào thai. Trường hợp xảy ra tác hại cho mẹ hoặc thai nhi, khuyến cáo cân nhắc thay đổi phương pháp điều trị. Trẻ sơ sinh cần được theo dõi kỹ ngay sau khi sinh. Các triệu chứng của giảm đường huyết và chậm nhịp tim thường xảy ra trong vòng 3 ngày đầu tiên.

Phụ nữ cho con bú

Chưa được biết bisoprolol có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Vì thế, không cho con bú khi đang dùng bisoprolol.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Những định nghĩa sau được áp dụng cho thuật ngữ tần suất được sử dụng bên dưới: Rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 tới < 1/10), ít gặp (≥ 1/1.000 tới < 1/100), hiếm (≥1/10.000 tới < 1/1.000), rất hiếm (<1/10.000), tần suất chưa được biết: không thể ước tính được từ những dữ liệu hiện có.

- *Các xét nghiệm*
  Hiếm: tăng triglycerides, tăng men gan (ALAT, ASAT)

Cơ chế tác dụng

Bisoprolol, hoạt chất của Concor® 5 mg, là thuốc chẹn thụ thể β1 giao cảm chọn lọc cao, không có tính ổn định màng và hoạt tính giống giao cảm nội tại. Bisoprolol cho thấy it có tác dụng trên thụ thể β2 của cơ trơn phế quản và mạch máu cũng như ảnh hưởng trên chuyển hóa liên quan đến thụ thể β2. Do đó, bisoprolol nhìn chung không ảnh hưởng lên trở kháng đường thở và các tác dụng lên chuyển hóa qua trung gian thụ thể β2. Đặc tính chọn lọc trên beta 1 của thuốc vẫn tồn tại với liều vượt khỏi khoảng liều điều trị.

Bệnh nhân bị cao huyết áp và bệnh mạch vành

Bisoprolol không có hoạt tính co bóp âm tính. Bisoprolol đạt được tác dụng tối đa vào khoảng 3 đến 4 giờ sau khi uống thuốc. Thời gian bán thải trong huyết tương là 10- 12 giờ dẫn đến hiệu quả 24 giờ khi được dùng đường uống 1 lần 1 ngày. Nhìn chung, hiệu quả hạ áp tối đa của bisoprolol đạt được sau 2 tuần điều trị.

Trong điều trị cấp tính ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành mà không bị suy tim mãn tính, bisoprolol làm giảm nhịp tim và giảm thể tích nhát bóp dẫn đến giảm phân suất tống máu và lượng oxy tiêu thụ. Trong điều trị mãn tính sự tăng kháng lực ngoại vi lúc đầu bị giảm. Trong số khác sự giảm hoạt động renin huyết tương được xem như là cơ chế tác dụng tiềm ẩn của tác dụng hạ huyết áp của chẹn beta.

Bisoprolol ức chế đáp ứng với hoạt động giao cảm bằng cách chẹn thụ thể beta 1 trên tim. Điều này làm giảm nhịp tim và giảm sức co bóp cơ tim do đó dẫn đến giảm tiêu thụ oxy cơ tim. Đặc tính này mang đến hiệu quả trong điều trị đau thắt ngực và bệnh mạch vành tiềm ẩn.

Hiệu quả lâm sàng và tính an toàn (trong điều trị bệnh suy tim mãn tính ổn định)

Tổng 2647 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu CIBIS II. Trong đó có 83% (n=2202) được phân loại suy tim NYHA độ III và 17% (n=445) suy tim NYHA độ IV. Tất cả các bệnh nhân đều ở tình trạng suy tim ổn định (EF ≤ 35% bằng siêu âm tim). Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân của nhóm dùng giả dược là 17,3% và nhóm dùng bisoprolol là 11,8% (mức giảm nguy cơ tương đối là 34%). Giảm tỷ lệ đột tử (3,6% so với 6,3%, giảm nguy cơ tương đối là 44%) và giảm tỷ lệ nhập viện do suy tim mất bù (12% so với 17,6%, giảm nguy cơ tương đối là 36%). Kết quả, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân được cải thiện có ý nghĩa (theo phân độ NYHA). Vào giai đoạn bắt đầu điều trị với bisoprolol và trong suốt giai đoạn chỉnh liều, tỷ lệ bệnh nhân nhập viện do chậm nhịp tim (0,53%), hạ huyết áp (0,23%) hoặc suy tim mất bù cấp (4,97%). Tuy nhiên, tỷ lệ nhập viện của nhóm dùng bisoprolol không thường xuyên hơn so với nhóm dùng giả dược (tỷ lệ tương ứng là 0%, 0,3% hoặc 6,74%). Trong suốt thời gian nghiên cứu, đột quỵ gây bất lực hoặc đột quỵ gây tử vong xảy ra ở 20 bệnh nhân trong nhóm dùng bisoprolol so với 15 bệnh nhân trong nhóm giả dược.

Nghiên cứu CIBIS III đánh giá trên 1010 bệnh nhân ở độ tuổi ≥ 65 bị suy tim mãn tính nhẹ tới trung bình (suy tim mạn tính; NYHA độ II hoặc III) và phân suất tống máu thất trái ≤ 35%, trước đó chưa được điều trị với thuốc ức chế men chuyển, chẹn thụ thể beta hoặc chẹn thụ thể angiotensin. Sau giai đoạn khởi trị 6 tháng với bisoprolol hoặc enalapril, bệnh nhân được điều trị phối hợp bisoprolol và enalapril trong 6 tới 24 tháng.

Trong giai đoạn 6 tháng khởi trị với bisoprolol, có khuynh hướng tăng tần suất suy tim nặng hơn.

Phân tích theo đề cương nghiên cứu không chứng minh sự không thua kém khi điều trị khởi đầu với bisoprolol so với khởi đầu với enalapril. Tuy nhiên, cả 2 chiến lược khởi trị suy tim mãn tính này đều có tỷ lệ tử vong và nhập viện tương đương nhau (dân số tuân thủ đề cương nghiên cứu: 32,4% với nhóm khởi trị với bisoprolol so với 33,1% với nhóm khởi trị với enalapril). Nghiên cứu cho thấy bisoprolol có thể cũng được sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi bị suy tim nhẹ đến trung bình.

Bisoprolol cũng được chấp thuận trong điều trị tăng huyết áp và bệnh động mạch vành.

Khi được sử dụng để điều trị cấp tính cho các bệnh nhân bị bệnh mạch vành không bị suy tim mãn tính, bisoprolol làm giảm nhịp tim và thể tích nhát bóp và vì vậy làm giảm cung lượng tim và sự tiêu thụ oxy. Trong điều trị bệnh mãn tính bisoprolol làm giảm sự tăng kháng lực ngoại biên.

Đặc tính dược động học

Hấp thu: Bisoprolol được hấp thu từ ống tiêu hóa và có sinh khả dụng khoảng 90 % sau khi uống. Độ hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố là 3,5l/kg. Khoảng 30% bisoprolol gắn với protein huyết tương.

Chuyển hóa và thải trừ: Bisoprolol được thải trừ theo 2 đường. 50% được chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa không có hoạt tính và sau đó được bài tiết qua thận. 50% còn lại được bài tiết qua thận ở dạng không được chuyển hóa. Độ thanh thải toàn phần của bisoprolol khoảng 15 l/h. Thời gian bán thải khỏi huyết tương khoảng 10–12 giờ tạo ra hiệu quả 24 giờ sau khi uống 1 lần 1 ngày.

Độ tuyến tính: Động học của bisoprolol là tuyến tính và không phụ thuộc vào độ tuổi.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt: Do sự thải trừ xảy ra cân bằng ở thận và gan nên không yêu cầu điều chỉnh liều cho bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc gan. Dược động học ở những bệnh nhân có suy tim mãn tính có kèm suy gan hay suy thận chưa được nghiên cứu. Ở những bệnh nhân bị suy tim mãn tính ổn định (NYHA giai đoạn III) nồng độ bisoprolol huyết tương tăng và thời gian bán thải bị kéo dài so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Ở trạng thái ổn định, nồng độ huyết tương tối đa khi dùng một lần một ngày 10 mg bisoprolol là 64 ± 21 ng/ml và thời gian bán thải là 17 ± 5 giờ.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào cho người dựa trên các nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, độc mãn tính, gây đột biến hoặc ung thư. Giống như các thuốc chẹn beta khác, bisoprolol liều cao gây độc lên người mẹ (giảm ăn và cân nặng) và gây độc lên bào thai/thai nhi (tăng tỉ lệ hủy xương, giảm cân nặng của trẻ sơ sinh, làm chậm phát triển thể chất) khi dùng liều cao nhưng không gây quái thai.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Dấu hiệu thường gặp nhất khi quá liều chẹn beta là chậm nhịp tim, tụt huyết áp, co thắt phế quản, suy tim cấp và hạ đường huyết. Cho đến nay chỉ có một ít trường hợp quá liều với bisoprolol (tối đa 2.000 mg) đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp và/hoặc bệnh mạch vành.

Những bệnh nhân này thường bị chậm nhịp tim và hạ huyết áp. Tất cả các bệnh nhân đều phục hồi.

Mức độ nhạy cảm với liều cao đơn lẻ của bisoprolol khác nhau rất lớn giữa các cá thể. Khả năng các bệnh nhân bị suy tim có thể phản ứng nhạy cảm nên được xem xét.

Cách xử trí

Nếu quá liều cần ngưng điều trị bisoprolol và tiến hành điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Các số liệu hạn chế cho thấy bisoprolol khó bị thẩm phân. Dựa trên các tác dụng dược lý dự đoán và các khuyến cáo đối với các chẹn beta khác, những biện pháp sau nên được cân nhắc khi được đảm bảo về mặt lâm sàng:

Chậm nhịp tim: dùng atropine tiêm tĩnh mạch. Nếu đáp ứng không đầy đủ, có thể dùng isoprenaline hoặc các thuốc làm tăng nhịp tim khác một cách thận trọng. Trong một số trường hợp, có thể cần đặt máy tạo nhịp tạm thời.

Hạ huyết áp: Nên truyền dịch tĩnh mạch và dùng các chất làm co mạch. Glucagon tiêm tĩnh mạch cũng có thể giúp ích.

Block nhĩ thất (độ 2 hoặc độ 3): Bệnh nhân nên được giám sát cẩn thận và điều trị với truyền isoprenaline. Nên đặt máy tạo nhịp tạm thời, nếu thích hợp.

Suy tim diễn biến cấp tính: dùng lợi tiểu đường tiêm tĩnh mạch, các thuốc làm tăng co bóp cơ tim và các thuốc giãn mạch.

Co thắt phế quản: dùng các thuốc làm giãn phế quản như isoprenaline, các thuốc có hoạt tính giống giao cảm beta 2 và/hoặc aminophylline.

Hạ đường huyết: dùng glucose tiêm tĩnh mạch.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản không quá 30°C. Không dùng sau khi hết hạn sử dụng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN THÀNH PHẨM: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Nhà sản xuất: Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250 64293 Darmstadt, Đức

Cơ sở đóng gói: PEtG Health Austria GmbH Et Co. OG
Haesslgasse 20 9800 Spittal/ Drau, Áo

90042310