

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

AUCARDIL® 6,25

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thành phần công thức cho 1 viên:

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên chứa 6,25 mg Carvedilol.

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, Povidon K30, Pregelatinized starch, Croscarmellose natri, Microcystallin cellulose 101, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Titan dioxid, Talc, Polyethylen glycol 6000, Phẩm màu vàng Quinolin lake.

Dạng bào chế: Viên nén tròn, bao phim màu vàng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang.

Chỉ định:

Điều trị tăng huyết áp.

Liệu pháp kết hợp trong điều trị suy tim sung huyết có triệu chứng nhằm giảm tỷ lệ mắc bệnh và cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Viên thuốc phải được nuốt với đủ nước. Với bệnh nhân suy tim sung huyết, nên uống cùng bữa ăn để làm chậm tốc độ hấp thu và giảm nguy cơ hạ huyết áp tư thế.

Liều dùng:

Tăng huyết áp:

Người lớn:

Liều khởi đầu khuyến cáo: 12,5 mg x 1 lần/ngày, trong 2 ngày đầu.

Sau đó, liều khuyến cáo: 25 mg x 1 lần/ngày.

Nếu cần thiết, có thể tăng liều tối đa hàng ngày lên 50 mg, dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần.

Việc tăng liều nên được thực hiện cách nhau ít nhất 2 tuần.

Người cao tuổi:

Liều khởi đầu khuyến cáo: 12,5 mg/ngày. Nếu đáp ứng không đủ, có thể tăng liều tối đa hàng ngày lên 50 mg, dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần.

Suy tim sung huyết có triệu chứng:

Liều dùng phải được điều chỉnh theo nhu cầu của từng cá nhân và theo dõi trong suốt quá trình tăng liều.

Đối với bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu và/hoặc digoxin và/hoặc thuốc ức chế men chuyển (ACEi), cần ổn định liều của các thuốc này trước khi bắt đầu điều trị bằng carvedilol.

Người lớn và người cao tuổi:

Liều khởi đầu khuyến cáo: 3,125 mg x 2 lần/ngày, trong 2 tuần. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều cách nhau ít nhất mỗi 2 tuần: đầu tiên 6,25 mg x 2 lần/ngày, sau đó 12,5 mg x 2 lần/ngày, sau đó 25 mg x 2 lần/ngày. Liều nên được tăng đến mức cao nhất mà bệnh nhân có thể dung nạp.

Đối với bệnh nhân suy tim sung huyết mức độ nặng và bệnh nhân suy tim sung huyết mức độ từ nhẹ đến trung bình có cân nặng dưới 85 kg, liều tối đa được khuyến cáo là 25 mg x 2 lần/ngày. Đối với bệnh nhân suy tim sung huyết mức độ từ nhẹ đến trung bình có cân nặng trên 85 kg, liều tối đa được khuyến cáo là 50 mg x 2 lần/ngày.

Trước mỗi lần tăng liều, bác sĩ cần đánh giá bệnh nhân về các triệu chứng nặng hơn của suy tim hoặc giãn mạch. Tình trạng suy tim nặng hơn thoáng qua, giãn mạch hoặc ứ dịch có thể được điều trị bằng cách tăng liều thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển (ACEi) hoặc điều chỉnh liều carvedilol, hoặc tạm thời ngừng dùng thuốc. Trong những trường hợp này, không nên tăng liều carvedilol cho đến khi các triệu chứng nặng hơn của suy tim hoặc giãn mạch được kiểm soát ổn định.

Nếu ngưng dùng carvedilol quá một tuần, nên bắt đầu lại với liều thấp hơn (dùng 2 lần/ngày) và tăng liều dần theo khuyến cáo liều dùng ở trên.

Nếu ngưng dùng carvedilol quá hai tuần, nên bắt đầu lại với liều 3,125 mg x 2 lần/ngày và tăng liều dần theo khuyến cáo liều dùng ở trên.

Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt:

Cũng như các thuốc chẹn beta khác, không nên ngừng điều trị đột ngột, nên giảm liều dần theo từng tuần, đặc biệt với bệnh nhân có kèm bệnh mạch vành.

Suy thận:

Dữ liệu dược động học và các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân suy thận (bao gồm cả suy thận nặng) cho thấy không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng.

Trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả của carvedilol ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được chứng minh.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với carvedilol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy tim không ổn định hoặc suy tim mất bù.

Rối loạn chức năng gan có biểu hiện lâm sàng.

Tương tự các thuốc chẹn beta khác, carvedilol chống chỉ định trong các trường hợp sau:

Tiền sử co thắt phế quản hoặc hen phế quản.

Block nhĩ thất độ 2 và độ 3 (trừ khi đã được đặt máy tạo nhịp vĩnh viễn).

Nhịp tim quá chậm (< 50 nhịp/phút).

Sốc tim.

Hội chứng suy nút xoang (bao gồm block xoang nhĩ).

Hạ huyết áp nặng (huyết áp tâm thu < 85 mmHg).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Suy tim sung huyết mạn tính:

Ở những bệnh nhân suy tim sung huyết, tình trạng suy tim nặng hơn hoặc ứ dịch có thể xảy ra trong quá trình tăng liều carvedilol. Nếu các triệu chứng này xảy ra, nên tăng liều các thuốc lợi tiểu và không nên tăng thêm liều carvedilol cho đến khi tình trạng lâm sàng ổn định trở lại. Đôi

khi, có thể cần phải giảm liều carvedilol hoặc trong một số hiếm các trường hợp, phải tạm ngưng dùng thuốc. Các giai đoạn tạm ngưng này không cản trở đến việc tăng liều carvedilol về sau.

Nên thận trọng khi sử dụng carvedilol kết hợp với các thuốc glycoside digitalis, vì cả hai thuốc đều làm chậm dẫn truyền nhĩ thất (xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Chức năng thận trong suy tim sung huyết:

Tình trạng suy giảm chức năng thận có thể hồi phục đã được quan sát thấy trong quá trình điều trị bằng carvedilol ở bệnh nhân suy tim sung huyết mạn tính có huyết áp thấp (huyết áp tâm thu < 100 mmHg), bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu lan tỏa và/hoặc suy thận nền. Ở các bệnh nhân suy tim sung huyết có các yếu tố nguy cơ này, cần theo dõi chức năng thận trong quá trình tăng liều carvedilol và nên ngừng thuốc hoặc giảm liều nếu chức năng thận xấu đi.

Rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp:

Trước khi bắt đầu điều trị bằng carvedilol, bệnh nhân phải có tình trạng lâm sàng ổn định và đã dùng thuốc ức chế men chuyển (ACEi) ít nhất 48 giờ với liều ổn định ít nhất 24 giờ trước đó.

Các thuốc có hoạt tính chẹn beta không chọn lọc có thể gây đau ngực ở bệnh nhân bị chứng đau thắt ngực biến thể Prinzmetal. Hiện chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng carvedilol trên nhóm bệnh nhân này, mặc dù hoạt tính chẹn alpha của carvedilol có thể ngăn chặn các triệu chứng này. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng carvedilol cho các bệnh nhân bị nghi ngờ mắc chứng đau thắt ngực biến thể Prinzmetal.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD):

Nên thận trọng khi sử dụng carvedilol ở bệnh nhân bị COPD kèm co thắt phế quản không được điều trị bằng thuốc dạng uống hoặc hít, chỉ nên dùng thuốc nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ. Ở những bệnh nhân có khuynh hướng co thắt phế quản, suy hô hấp có thể xảy ra do hậu quả của việc tăng cản trở đường thở. Những bệnh nhân này nên được theo dõi một cách chặt chẽ khi bắt đầu điều trị và trong suốt quá trình tăng liều carvedilol và phải giảm liều carvedilol nếu xuất hiện triệu chứng của co thắt phế quản trong quá trình điều trị.

Đái tháo đường:

Cần thận trọng khi sử dụng carvedilol cho bệnh nhân đái tháo đường vì thuốc có thể làm xấu đi việc kiểm soát đường huyết. Hơn nữa, các dấu hiệu và triệu chứng sớm của hạ đường huyết cấp tính có thể bị che lấp hoặc giảm nhẹ. Các thuốc thay thế cho thuốc chẹn beta thường được ưu tiên ở bệnh nhân phụ thuộc insulin. Do đó, cần theo dõi đường huyết thường xuyên ở bệnh nhân đái tháo đường khi bắt đầu hoặc tăng liều carvedilol và điều chỉnh liều pháp hạ đường huyết cho phù hợp.

Bệnh mạch máu ngoại biên và hiện tượng Raynaud's:

Carvedilol nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân có bệnh mạch máu ngoại biên (ví dụ: Hiện tượng Raynaud's) vì các thuốc chẹn beta có thể gây khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng của suy động mạch.

Nhiễm độc tuyến giáp: Carvedilol có thể làm che lấp các triệu chứng của nhiễm độc tuyến giáp.

Nhịp tim chậm: Carvedilol có thể làm chậm nhịp tim. Nếu nhịp tim của bệnh nhân giảm dưới 55 nhịp/phút, nên giảm liều carvedilol.

Quá mẫn:

Cần thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và bệnh nhân đang điều trị giải mẫn cảm vì thuốc chẹn beta có thể làm tăng cả tính nhạy cảm với các chất gây dị ứng lẫn mức độ nghiêm trọng của các phản ứng quá mẫn.

Nguy cơ xảy ra phản ứng phản vệ:

Khi dùng thuốc chẹn beta, bệnh nhân có tiền sử phản vệ nghiêm trọng với nhiều loại dị nguyên có

thể phản ứng mạnh hơn khi tiếp xúc lại, ngẫu nhiên, chẩn đoán hay điều trị. Những bệnh nhân này có thể không đáp ứng với liều epinephrine thông thường được sử dụng để điều trị phản ứng dị ứng.

Phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da:

Các trường hợp rất hiếm gặp về phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da như hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng Stevens-Johnson (SJS) đã được báo cáo trong quá trình điều trị với carvedilol (xem phần Tác dụng không mong muốn). Nên ngưng dùng carvedilol vĩnh viễn ở bệnh nhân gặp các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da do carvedilol.

Bệnh vảy nến:

Những bệnh nhân có tiền sử bệnh vảy nến liên quan đến việc điều trị bằng thuốc chẹn beta chỉ nên dùng carvedilol sau khi đã cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.

Tương tác với các thuốc khác:

Có một số tương tác quan trọng về dược động học và dược lực học với các thuốc khác (ví dụ: Digoxin, cyclosporin, rifampicin, thuốc gây mê, thuốc chống loạn nhịp) (xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

U tùy thượng thận:

Ở bệnh nhân u tùy thượng thận, nên bắt đầu dùng thuốc chẹn alpha trước khi dùng các thuốc chẹn beta. Mặc dù carvedilol có cả hoạt tính chẹn alpha và beta, nhưng chưa có kinh nghiệm sử dụng carvedilol trong trường hợp này. Do đó, cần thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân nghi ngờ có u tùy thượng thận.

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, không dung nạp fructose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose, thiếu hụt sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ có thai:

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng carvedilol cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên hệ sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn đối với con người vẫn chưa được biết.

Không nên dùng carvedilol trong thời kỳ có thai trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ tiềm ẩn.

Các thuốc chẹn beta làm giảm tưới máu nhau thai, có thể dẫn đến thai chết lưu, sảy thai và sinh non. Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn (đặc biệt là hạ đường huyết, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, suy hô hấp, hạ thân nhiệt) có thể xảy ra ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Nguy cơ biến chứng tim mạch và phổi ở trẻ sơ sinh tăng lên trong thời kỳ hậu sản. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng không có bằng chứng đáng kể về độc tính gây quái thai của carvedilol.

Thời kỳ cho con bú:

Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh rằng carvedilol và/hoặc các chất chuyển hóa của nó được bài tiết trong sữa chuột mẹ. Sự bài tiết của carvedilol trong sữa mẹ ở người chưa được chứng minh. Tuy nhiên, hầu hết các thuốc chẹn beta, đặc biệt là các hợp chất tan trong mỡ, sẽ đi vào sữa mẹ với nhiều mức độ khác nhau. Do đó, không nên cho con bú sau khi dùng carvedilol.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tự như các thuốc khác gây ra sự thay đổi huyết áp, bệnh nhân đang dùng carvedilol cần được cảnh báo không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu xuất hiện chóng mặt hoặc các triệu chứng liên quan. Điều này thường xảy ra khi bắt đầu điều trị, tăng liều, thay đổi phác đồ điều trị

hoặc khi dùng đồng thời với rượu.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác:

Thuốc chống loạn nhịp tim:

Đã có báo cáo về các trường hợp riêng lẻ bị rối loạn dẫn truyền (hiếm khi ảnh hưởng huyết động) nếu dùng đồng thời carvedilol đường uống với diltiazem, verapamil và/hoặc amiodarone đường uống. Tương tự các thuốc chẹn beta khác, cần theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ (ECG) và huyết áp khi dùng đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci thuộc nhóm verapamil và diltiazem do nguy cơ rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất hoặc nguy cơ suy tim (tác dụng hiệp đồng). Cần theo dõi chặt chẽ trong trường hợp phối hợp carvedilol với liệu pháp amiodarone (đường uống) hoặc các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I. Đã có báo cáo về nhịp tim chậm, ngừng tim và rung thất xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chẹn beta ở bệnh nhân đang dùng amiodarone. Có nguy cơ suy tim trong trường hợp dùng đồng thời carvedilol với các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm Ia hoặc Ic đường tiêm truyền tĩnh mạch.

Điều trị đồng thời với reserpine, guanethidine, methyldopa, guanfacine và các chất ức chế monoamine oxidase (ngoại trừ thuốc ức chế MAO-B) có thể dẫn đến nhịp tim chậm hơn và hạ huyết áp. Do đó, khuyến cáo nên theo dõi các dấu hiệu sinh tồn.

Dihydropyridine: Việc sử dụng dihydropyridine và carvedilol cần được theo dõi chặt chẽ vì đã có báo cáo về suy tim và hạ huyết áp nghiêm trọng.

Nitrat: Tăng tác dụng hạ huyết áp.

Glycosid tim: Sự gia tăng nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định khoảng 16% và digitoxin khoảng 13% được quan sát thấy ở bệnh nhân tăng huyết áp liên quan đến việc sử dụng đồng thời carvedilol và digoxin. Khuyến cáo theo dõi nồng độ digoxin trong huyết tương khi bắt đầu, ngừng hoặc điều chỉnh điều trị với carvedilol.

Các thuốc hạ huyết áp khác: Carvedilol có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp được dùng đồng thời (ví dụ: Thuốc đối kháng thụ thể alpha 1) và các thuốc có tác dụng không mong muốn gây hạ huyết áp như barbiturate, phenothiazine, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc giãn mạch và rượu.

Cyclosporin:

Sau khi bắt đầu điều trị bằng carvedilol, quan sát thấy sự gia tăng nhẹ nồng độ đáy trung bình của cyclosporin ở 21 bệnh nhân ghép thận bị thải ghép mạch máu mạn tính. Ở khoảng 30% bệnh nhân, cần phải giảm liều cyclosporin để duy trì nồng độ thuốc trong khoảng liều điều trị, trong khi các bệnh nhân còn lại không cần điều chỉnh liều. Trung bình, liều cyclosporin giảm khoảng 20% ở những bệnh nhân này. Do sự khác biệt lớn trong việc điều chỉnh liều cần thiết giữa các cá nhân, khuyến cáo nên theo dõi chặt chẽ nồng độ cyclosporin sau khi bắt đầu điều trị bằng carvedilol và điều chỉnh liều cyclosporin cho phù hợp.

Các chất ức chế cũng như các chất cảm ứng CYP2D6 và CYP2C9 có thể làm thay đổi quá trình chuyển hóa toàn thân và/hoặc tiền toàn thân của carvedilol có chọn lọc lập thể, dẫn đến tăng hoặc giảm nồng độ của đồng phân R- và S-carvedilol trong huyết tương (xem phần Đặc tính dược động học). Một số ví dụ được ghi nhận trên bệnh nhân hoặc người khỏe mạnh được liệt kê dưới đây, tuy nhiên danh sách này không đầy đủ.

Amiodarone:

Một nghiên cứu *in vitro* với microsome gan người cho thấy rằng amiodarone và desethylamiodarone ức chế quá trình oxy hóa của R- và S-carvedilol. Nồng độ đáy của R- và S-carvedilol tăng đáng kể gấp 2,2 lần ở bệnh nhân suy tim đang dùng đồng thời carvedilol và amiodarone so với bệnh nhân đơn trị liệu carvedilol.

Tác động trên S-carvedilol được cho là do desethylamiodarone, một chất chuyển hóa của amiodarone, là chất ức chế mạnh CYP2C9. Cần theo dõi hoạt tính chẹn beta ở bệnh nhân điều trị phối hợp carvedilol và amiodarone.

Fluoxetine và Paroxetine:

Trong một nghiên cứu chéo ngẫu nhiên trên 10 bệnh nhân suy tim, việc dùng đồng thời fluoxetine, một chất ức chế mạnh CYP2D6, gây ra ức chế chọn lọc lập thể trong chuyển hóa carvedilol, làm tăng 77% giá trị AUC trung bình của đồng phân R(+) và tăng 35% (không có ý nghĩa thống kê) giá trị AUC của đồng phân S(-) so với nhóm dùng giả dược. Tuy nhiên, không có sự khác biệt nào về các tác dụng không mong muốn, huyết áp hoặc nhịp tim ở các nhóm điều trị.

Tác dụng của paroxetine đơn liều, một chất ức chế mạnh CYP2D6, trên được động học của carvedilol được nghiên cứu trên 12 người khỏe mạnh sau khi uống liều duy nhất. Mặc dù có sự gia tăng đáng kể nồng độ phơi nhiễm của R- và S-carvedilol, nhưng không có tác động lâm sàng nào được ghi nhận trên những người khỏe mạnh này.

Thuốc hạ đường huyết, bao gồm Insulin: Tác dụng hạ đường huyết của insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường uống có thể được tăng cường. Các triệu chứng hạ đường huyết có thể bị che lấp. Cần theo dõi thường xuyên nồng độ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường.

Clonidine: Việc dùng đồng thời clonidine với các thuốc có đặc tính chẹn beta có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp và làm chậm nhịp tim. Khi ngừng điều trị phối hợp giữa clonidine và thuốc có đặc tính chẹn beta, nên ngừng thuốc chẹn beta trước. Clonidine có thể được ngừng vài ngày sau đó bằng cách giảm dần liều lượng.

Các thuốc gây mê dạng hít: Cần thận trọng khi gây mê do tác dụng hiệp đồng làm giảm sức co bóp cơ tim và hạ huyết áp khi dùng chung carvedilol với một số loại thuốc gây mê.

NSAIDs, estrogen và corticosteroid: Tác dụng hạ huyết áp của carvedilol giảm do giữ nước và natri.

Thuốc cảm ứng hoặc ức chế enzyme cytochrome P450:

Bệnh nhân đang dùng các thuốc cảm ứng (ví dụ: Rifampicin và barbiturat) hoặc ức chế (ví dụ: Cimetidin, ketoconazol, fluoxetin, haloperidol, verapamil, erythromycin) enzyme cytochrome P450 cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị đồng thời với carvedilol vì nồng độ carvedilol trong huyết thanh có thể giảm do các thuốc cảm ứng hoặc tăng do các thuốc ức chế enzyme này.

Rifampicin làm giảm nồng độ carvedilol trong huyết tương khoảng 70%. Cimetidin làm tăng AUC khoảng 30% nhưng không làm thay đổi C_{max} . Cần thận trọng ở bệnh nhân đang dùng các thuốc cảm ứng enzyme oxy hóa chức năng hỗn hợp (ví dụ: Rifampicin) do nồng độ carvedilol trong huyết thanh có thể bị giảm, hoặc các thuốc ức chế enzyme này (ví dụ: Cimetidin) do nồng độ huyết thanh có thể tăng lên. Tuy nhiên, dựa trên tác động tương đối nhỏ của cimetidin đến nồng độ carvedilol, khả năng xảy ra bất kỳ tương tác quan trọng có ý nghĩa lâm sàng là không đáng kể.

Thuốc cường giao cảm có tác dụng đồng vận alpha và beta: Nguy cơ tăng huyết áp và chậm nhịp tim quá mức.

Ergotamine: Tăng co mạch.

Chất ức chế dẫn truyền thần kinh cơ: Tăng ức chế dẫn truyền thần kinh cơ.

Thuốc giãn phế quản chủ vận beta: Thuốc chẹn beta không chọn lọc trên tim đối kháng với tác dụng giãn phế quản của các thuốc giãn phế quản chủ vận beta.

Tương kỵ 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:

Tần suất của các tác dụng không mong muốn không phụ thuộc vào liều dùng, ngoại trừ chóng

mặt, rối loạn thị giác và nhịp tim chậm.

Nguy cơ của đa số các tác dụng không mong muốn liên quan đến carvedilol là tương tự nhau trên tất cả các chỉ định.

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 ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$); không thể ước lượng tần suất được liệt kê "Chưa rõ tần suất".

Nhóm cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm phổi	Thường gặp
	Viêm phế quản	
	Nhiễm trùng đường hô hấp trên	
	Nhiễm trùng đường tiết niệu	
Rối loạn hệ huyết học và bạch huyết	Thiếu máu	Thường gặp
	Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
	Giảm bạch cầu	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn (phản ứng dị ứng)	Rất hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng cân	Thường gặp
	Tăng cholesterol huyết	
	Rối loạn kiểm soát đường huyết (tăng đường huyết, hạ đường huyết) ở bệnh nhân đái tháo đường từ trước	
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm, tâm trạng buồn chán	Thường gặp
	Rối loạn giấc ngủ, lú lẫn	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, đau đầu	Rất thường gặp
	Tiền ngất, ngất, dị cảm	Ít gặp
Rối loạn thị giác	Giảm thị lực	Thường gặp
	Giảm tiết nước mắt (khô mắt)	
	Kích ứng mắt	
Rối loạn hệ tim mạch	Suy tim	Rất thường gặp
	Nhịp tim chậm	Thường gặp
	Phù	
	Tăng thể tích tuần hoàn	
	Quá tải tuần hoàn	
	Block nhĩ thất	Ít gặp
	Đau thắt ngực	
Rối loạn mạch máu	Hạ huyết áp	Rất thường gặp
	Hạ huyết áp tư thế	Thường gặp
	Rối loạn tuần hoàn ngoại biên (lạnh đầu chi, bệnh mạch máu ngoại biên, đau cách hồi ở chân và hiện tượng Raynaud)	
	Tăng huyết áp	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Thường gặp
	Phù phổi	

	Hen phế quản ở bệnh nhân có cơ địa dễ mắc	
	Nghẹt mũi	Hiếm gặp
Rối loạn hệ tiêu hóa	Buồn nôn	Thường gặp
	Tiêu chảy	
	Nôn	
	Khó tiêu	
	Đau bụng	
	Táo bón	Ít gặp
	Khô miệng	Hiếm gặp
Rối loạn hệ gan mật	Tăng ALT, AST và GGT	Rất hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Các phản ứng trên da (phát ban dị ứng, viêm da, mày đay, ngứa, vảy nến và tổn thương da dạng lichen phẳng, tăng tiết mồ hôi)	Ít gặp
	Rụng tóc	Rất hiếm gặp
	Phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da (ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens–Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc)	
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Đau tứ chi	Thường gặp
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	Suy thận và rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân mắc bệnh mạch máu lan tỏa và/hoặc suy thận từ trước	Thường gặp
	Rối loạn tiểu tiện	Rất hiếm gặp
	Tiểu không kiểm soát ở phụ nữ	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rối loạn cương dương	Ít gặp
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Suy nhược (mệt mỏi)	Rất thường gặp
	Đau, phù	Thường gặp

Mô tả một số tác dụng không mong muốn chọn lọc:

Chóng mặt, ngất, đau đầu và suy nhược thường ở mức độ nhẹ và có xu hướng xảy ra nhiều hơn vào thời điểm bắt đầu điều trị.

Ở bệnh nhân suy tim sung huyết, tình trạng suy tim nặng hơn và ứ dịch có thể xảy ra trong quá trình tăng liều carvedilol (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Suy tim là một tác dụng không mong muốn được báo cáo thường gặp ở cả nhóm bệnh nhân điều trị bằng giả dược (14,5%) và nhóm bệnh nhân điều trị bằng carvedilol (15,4%), ở bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp.

Suy giảm chức năng thận có thể hồi phục được ghi nhận khi điều trị carvedilol ở bệnh nhân suy tim mạn tính kèm huyết áp thấp, bệnh tim thiếu máu cục bộ và bệnh lý mạch máu lan tỏa và/hoặc suy giảm chức năng thận tiềm ẩn (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Nhóm thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic có thể làm khởi phát đái tháo đường tiềm ẩn, làm trầm

trọng thêm đái tháo đường đã biểu hiện và ức chế hệ thống điều hòa ngược đường huyết.

Carvedilol có thể gây tiểu không kiểm soát ở phụ nữ, tình trạng này sẽ hết sau khi ngừng thuốc.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Trong trường hợp quá liều, có thể xảy ra hạ huyết áp nghiêm trọng, nhịp tim chậm, suy tim, sốc tim và ngừng tim. Ngoài ra, có thể gặp các vấn đề về hô hấp, co thắt phế quản, nôn, rối loạn ý thức và cơn động kinh toàn thể.

Cách xử trí:

Ngoài việc điều trị hỗ trợ tổng quát, các chỉ số sinh tồn cần được theo dõi và điều chỉnh, nếu cần, trong điều kiện chăm sóc tích cực.

Rửa dạ dày hoặc gây nôn có thể có ích trong vài giờ đầu sau khi uống thuốc.

Trong các trường hợp quá liều nặng có triệu chứng sốc, phải điều trị hỗ trợ liên tục trong thời gian đủ dài cho đến khi tình trạng bệnh nhân ổn định, vì dự kiến thời gian bán thải của carvedilol sẽ kéo dài và sự tái phân bố từ các khoang sâu hơn trong cơ thể.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn alpha và beta.

Mã ATC: C07AG02.

Carvedilol là một thuốc chẹn beta không chọn lọc có tác dụng giãn mạch, làm giảm sức cản mạch máu ngoại biên thông qua cơ chế ức chế chọn lọc thụ thể alpha 1, đồng thời ức chế hệ thống renin-angiotensin thông qua cơ chế chẹn beta không chọn lọc. Hoạt tính renin trong huyết tương giảm và sự giữ nước trong cơ thể hiếm khi xảy ra.

Một số hạn chế của thuốc chẹn beta truyền thống dường như không xuất hiện ở một số thuốc chẹn beta có tác dụng giãn mạch, như carvedilol.

Carvedilol không có hoạt tính cường giao cảm nội tại (ISA). Giống như propranolol, thuốc có đặc tính ổn định màng tế bào.

Carvedilol là một hợp chất racemic gồm hai đồng phân lập thể. Cả hai đồng phân đều được chứng minh có hoạt tính chẹn thụ thể alpha-adrenergic trong các mô hình động vật. Tác dụng chẹn không chọn lọc trên thụ thể beta 1 và beta 2-adrenergic chủ yếu là do đồng phân dạng S(-).

Các đặc tính chống oxy hóa của carvedilol và các chất chuyển hóa của nó đã được chứng minh trong các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* trên động vật, cũng như *in vitro* trên nhiều loại tế bào người.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy sự kết hợp giữa tác dụng giãn mạch và chẹn beta của carvedilol mang lại các hiệu quả điều trị dưới đây:

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, việc hạ huyết áp không liên quan đến sự gia tăng đồng thời sức cản ngoại biên như thường thấy ở các thuốc chẹn beta đơn thuần. Nhịp tim giảm nhẹ. Thể tích nhát bóp không thay đổi. Lưu lượng máu qua thận và chức năng thận vẫn bình thường, cũng như lưu lượng máu ngoại biên; do đó, các trường hợp bị lạnh tay chân – thường gặp khi sử dụng thuốc chẹn beta – hiếm khi xảy ra. Ở bệnh nhân tăng huyết áp, carvedilol làm tăng nồng độ norepinephrine trong huyết tương.

Trong điều trị kéo dài ở bệnh nhân đau thắt ngực, carvedilol cho thấy có tác dụng chống thiếu máu cục bộ và làm giảm triệu chứng đau. Các nghiên cứu huyết động học đã chứng minh rằng carvedilol làm giảm tiền tải và hậu tải thất, dẫn đến cải thiện chức năng tâm thu và tâm trương

của thất trái mà không thay đổi đáng kể cung lượng tim. Ở bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái hoặc suy tim sung huyết, carvedilol có tác dụng thuận lợi lên huyết động học, phân suất tống máu thất trái và các chỉ số kích thước thất trái.

Carvedilol không có ảnh hưởng bất lợi đến các chỉ số lipid huyết thanh hoặc điện giải. Tỷ lệ HDL và LDL vẫn duy trì ở mức bình thường và ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm rối loạn lipid máu, tác dụng cải thiện lipid huyết thanh đã được ghi nhận sau 6 tháng điều trị đường uống.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Carvedilol được hấp thu nhanh chóng sau khi uống. Ở người khỏe mạnh, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được khoảng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối của carvedilol ở người khoảng 25%.

Có mối tương quan tuyến tính giữa liều dùng và nồng độ carvedilol trong huyết thanh. Việc dùng thuốc cùng thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng hoặc nồng độ tối đa trong huyết thanh, mặc dù thời gian để đạt nồng độ tối đa có thể kéo dài.

Sau khi uống một viên nang 25 mg ở người khỏe mạnh, carvedilol được hấp thu nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) là 21 mg/L đạt được sau khoảng 1,5 giờ (t_{max}). Giá trị C_{max} có mối tương quan tuyến tính với liều dùng. Sau khi uống, carvedilol trải qua quá trình chuyển hóa lần đầu mạnh mẽ qua gan, dẫn đến sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 25% ở nam giới khỏe mạnh. Carvedilol là một hỗn hợp racemic; trong đó, đồng phân S(-) bị chuyển hóa nhanh hơn so với đồng phân R(+), với sinh khả dụng tuyệt đối đường uống là 15% so với 31% của đồng phân R(+). Nồng độ tối đa trong huyết tương của R-carvedilol cao gấp khoảng 2 lần so với S-carvedilol.

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy carvedilol là cơ chất của chất vận chuyển ngược P-glycoprotein. Vai trò của P-glycoprotein trong dược động học của carvedilol cũng đã được xác minh qua nghiên cứu *in vivo* ở người khỏe mạnh. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng, thời gian lưu trong cơ thể hay nồng độ tối đa trong huyết thanh, mặc dù thời gian để đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh có thể bị kéo dài.

Phân bố:

Carvedilol có tính ưa lipid cao. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương khoảng 98 đến 99%. Thể tích phân bố khoảng 2 lít/kg và tăng ở bệnh nhân xơ gan.

Chuyển hóa:

Ở người và các loài động vật được nghiên cứu, carvedilol được chuyển hóa mạnh thành nhiều chất chuyển hóa, chủ yếu được bài tiết qua mật. Hiệu ứng chuyển hóa lần đầu sau khi uống khoảng 60 - 75%. Chu trình gan - ruột của hoạt chất ban đầu đã được chứng minh trên động vật.

Carvedilol được chuyển hóa chủ yếu qua gan, trong đó phản ứng glucuronid hóa là một trong những phản ứng chính. Các phản ứng khử methyl và hydroxyl hóa trên vòng phenol tạo ra ba chất chuyển hóa có hoạt tính chẹn thụ thể beta-adrenergic.

Theo các nghiên cứu tiền lâm sàng, hoạt tính chẹn beta của chất chuyển hóa 4-hydroxyphenol cao hơn khoảng 13 lần so với carvedilol. Ba chất chuyển hóa có hoạt tính này có tác dụng giãn mạch yếu hơn so với carvedilol. Ở người, nồng độ của các chất chuyển hóa này thấp hơn khoảng 10 lần so với hoạt chất ban đầu. Hai trong số các chất chuyển hóa carbazole-hydroxy có hoạt tính chống oxy hóa rất mạnh, gấp 30 - 80 lần so với carvedilol.

Thải trừ:

Thời gian bán thải trung bình của carvedilol là khoảng 6 giờ. Độ thanh thải trong huyết tương khoảng 500 - 700 ml/phút. Thải trừ chủ yếu qua mật và bài tiết chủ yếu qua phân. Một phần nhỏ được thải trừ qua thận dưới dạng các chất chuyển hóa khác nhau.

Sau khi uống một liều 50 mg carvedilol, khoảng 60% được bài tiết qua mật và thải trừ qua phân dưới dạng các chất chuyển hóa trong vòng 11 ngày. Sau khi uống liều duy nhất, chỉ khoảng 16% được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng carvedilol hoặc các chất chuyển hóa của nó. Lượng thuốc không bị biến đổi bài tiết qua nước tiểu chiếm dưới 2%. Sau khi truyền tĩnh mạch 12,5 mg cho các tình nguyện viên khỏe mạnh, độ thanh thải huyết tương của carvedilol đạt khoảng 600 ml/phút và thời gian bán thải thải trừ khoảng 2,5 giờ. Thời gian bán thải thải trừ của một viên nang 50 mg trên cùng những người này là 6,5 giờ, tương ứng với thời gian bán thải hấp thu từ viên nang. Sau khi uống, độ thanh thải toàn thân của S-carvedilol cao khoảng gấp đôi so với R-carvedilol.

Dược động học ở những đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận:

Ở một số bệnh nhân tăng huyết áp kèm suy thận mức độ trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút), nồng độ carvedilol trong huyết tương tăng khoảng 40 - 50% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở bệnh nhân suy thận cũng tăng trung bình khoảng 10 - 20%. Tuy nhiên, kết quả này có sự dao động lớn giữa các cá thể. Do carvedilol được thải trừ chủ yếu qua phân nên khả năng tích lũy đáng kể ở bệnh nhân suy thận là không đáng kể.

Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình đến nặng, không cần điều chỉnh liều carvedilol (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Bệnh nhân suy gan:

Ở bệnh nhân xơ gan, sinh khả dụng toàn thân của carvedilol tăng 80% do giảm chuyển hóa lần đầu qua gan. Do đó, carvedilol chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan có biểu hiện lâm sàng (xem phần *Chống chỉ định*).

Người cao tuổi:

Tuổi tác ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến các thông số dược động học của carvedilol ở bệnh nhân tăng huyết áp. Một nghiên cứu trên bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp cho thấy không có sự khác biệt về các phản ứng bất lợi giữa nhóm này và nhóm bệnh nhân trẻ tuổi. Một nghiên cứu khác trên bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh mạch vành cũng cho thấy không có sự khác biệt về các phản ứng bất lợi được báo cáo so với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi.

Trẻ em:

Các thông tin hiện có về dược động học trên đối tượng dưới 18 tuổi còn hạn chế.

Bệnh nhân đái tháo đường:

Ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường tuýp 2, carvedilol không ảnh hưởng đến đường huyết (lúc đói hoặc sau ăn) và HbA1c, không cần thiết thay đổi liều điều trị đái tháo đường.

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, carvedilol không gây ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến nghiệm pháp dung nạp glucose. Ở bệnh nhân tăng huyết áp không kèm đái tháo đường nhưng có rối loạn nhạy cảm insulin (hội chứng X), carvedilol làm tăng độ nhạy cảm insulin. Kết quả tương tự được quan sát thấy ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường tuýp 2.

Bệnh nhân suy tim:

Trong một nghiên cứu trên 24 bệnh nhân suy tim, độ thanh thải của R- và S-carvedilol thấp hơn đáng kể so với ước tính trước đó ở người tình nguyện khỏe mạnh. Các kết quả này cho thấy dược động học của R- và S-carvedilol bị thay đổi đáng kể do suy tim.

Quy cách đóng gói:

Hộp 02 vi, 03 vi, 04 vi, 05 vi, 06 vi, 08 vi, 10 vi, 12 vi hoặc 15 vi x 10 viên nén bao phim.

2019
HANG 6130

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.



Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm

27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang, Việt Nam

Cơ sở sản xuất: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm – Nhà máy sản xuất

Dược phẩm Agimexpharm

Đường Vũ Trọng Phụng, K. Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang, Việt Nam

ĐT: 0296 3857300 Fax: 0296 3857301

An Giang, ngày 02 tháng 07 năm 2025

TL. Tổng Giám đốc

PTGD. Quản lý Chất lượng



ĐS. Phạm Thị Bích Thủy