

CarlolAPC 12.5

Carvedilol 12,5 mg

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em*

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

1. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Carvedilol.....12,5mg

Thành phần tá dược:

Lactose, Tinh bột ngô, Microcrystalline cellulose, Povidon, Natri lauryl sulfat, Magnesi stearate, Colloidal anhydrous silica, Crospovidon, Opadry II white (Polyvinyl alcohol, Titan dioxyd, Macrogol, Talc, Lecithin).

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

3. Chỉ định

- Tăng huyết áp nguyên phát.
- Đau thắt ngực ổn định mạn tính.
- Điều trị phụ trợ bệnh suy tim mạn tính ổn định trung bình đến nặng.

4. Cách dùng, liều dùng

Dùng đường uống.

Tăng huyết áp nguyên phát

CarlolAPC 12.5 có thể được sử dụng để điều trị tăng huyết áp đơn thuần hoặc kết hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác, đặc biệt là thuốc lợi tiểu thiazid. Dùng liều một lần/ ngày được khuyến nghị, tuy nhiên liều tối đa duy nhất được khuyến nghị là 25 mg và liều tối đa hàng ngày được đề nghị là 50 mg.

Người lớn:

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 12,5 mg mỗi ngày một lần trong hai ngày đầu tiên. Sau đó, việc điều trị được tiếp tục với liều 25 mg/ngày. Nếu cần thiết, liều có thể được tăng thêm dần dần với các khoảng thời gian 2 tuần hoặc ít hơn 2 tuần.

Người cao tuổi:

Liều khởi đầu được khuyến cáo trong điều trị tăng huyết áp là 12,5 mg, 1 lần mỗi ngày. Sau đó, điều trị cũng có thể tiếp tục với liều này nếu đủ đáp ứng.

Tuy nhiên, nếu đáp ứng của điều trị không thỏa đáng ở liều này, liều có thể được tăng thêm dần dần với các khoảng thời gian của hai tuần hoặc ít hơn 2 tuần.

Đau thắt ngực ổn định mạn tính

Dùng thuốc 2 lần 1 ngày được khuyến cáo.

Người lớn

Liều khuyến cáo ban đầu là 12,5 mg, hai lần một ngày trong hai ngày đầu tiên. Sau đó, việc điều trị được tiếp tục với liều 25 mg hai lần một ngày. Nếu cần thiết, có thể được tăng liều từ từ khoảng cách tăng liều là hai tuần hoặc ít hơn. Liều tối đa mỗi ngày là 100 mg, chia làm 2 lần.

Người cao tuổi

Liều khuyến cáo ban đầu là 12,5 mg hai lần mỗi ngày, trong hai ngày đầu. Sau đó, việc điều trị được tiếp tục ở liều 25 mg hai lần mỗi ngày, đây là liều tối đa được khuyến cáo cho đối tượng này.

Suy tim:

Carvedilol được dùng trong suy tim từ vừa đến nặng như thuốc điều trị bổ sung vào liệu pháp điều trị cơ bản với các thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE, các thuốc digitalis, và/ hoặc thuốc giãn mạch. Bệnh nhân phải ổn định lâm sàng (không thay đổi phân nhóm NYHA, không nhập viện do suy tim) và liệu pháp điều trị cơ bản phải được ổn định ít nhất 4 tuần trước khi điều trị. Ngoài ra, bệnh nhân có giảm phân suất tống máu thất trái và

nhịp tim > 50 bpm và huyết áp tâm thu > 85 mm Hg (xem phần **Chống chỉ định**).

Liều khởi đầu là 3,125 mg hai lần một ngày trong hai tuần. Nếu liều này được dung nạp, có thể tăng liều từ từ với khoảng cách không ít hơn hai tuần lên tới 6,25 mg hai lần một ngày, sau đó liều được tăng lên đến 12,5 mg hai lần một ngày và cuối cùng lên đến 25 mg hai lần một ngày. Liều dùng nên được tăng lên đến mức dung nạp cao nhất.

Liều tối đa được khuyến cáo là 25 mg hai lần một ngày cho bệnh nhân có trọng lượng cơ thể dưới 85 kg và 50 mg hai lần một ngày đối với bệnh nhân có trọng lượng cơ thể trên 85 kg, với điều kiện là bệnh nhân không bị suy tim ở mức độ nghiêm trọng. Tăng liều 50 mg hai lần mỗi ngày cho bệnh nhân nên được thực hiện cẩn thận dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Các triệu chứng suy tim thoáng qua có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị hoặc do tăng liều, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy tim nặng và/ hoặc đang điều trị với thuốc lợi tiểu liều cao. Việc này không nhất thiết phải ngừng điều trị nhưng không nên tăng liều. Bệnh nhân cần được theo dõi bởi bác sĩ/ bác sỹ tim mạch trong hai giờ sau khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều. Trước mỗi lần tăng liều, nên kiểm tra xem bệnh nhân có các triệu chứng trở nặng của tình trạng suy tim hoặc các triệu chứng giãn mạch quá mức (ví dụ: chực năng thận, trọng lượng cơ thể, huyết áp, nhịp tim) hay không. Tình trạng xấu hơn của suy tim hoặc giữ nước được điều trị bằng cách tăng liều thuốc lợi tiểu, và không nên tăng liều carvedilol cho đến khi bệnh nhân được ổn định. Nếu nhịp tim chậm xuất hiện hoặc trong trường hợp kéo dài dẫn truyền AV, nồng độ digoxin phải được theo dõi trước tiên. Đôi khi có thể cần phải giảm liều carvedilol hoặc ngừng điều trị tạm thời. Ngay cả trong những trường hợp này, việc dò liều carvedilol thường có thể được tiếp tục thành công.

Chức năng thận, tình trạng huyết khối và glucose (trong trường hợp đái tháo đường không phụ thuộc insulin (NIDDM) và/ hoặc đái tháo đường không phụ thuộc insulin (IDDM)) nên được theo dõi thường xuyên trong suốt quá trình tăng liều. Tuy nhiên, sau khi tăng liều, tần suất theo dõi có thể giảm.

Nếu carvedilol đã được ngưng sử dụng hơn hai tuần, điều trị nên được bắt đầu lại với liều 3,125 mg hai lần một ngày và tăng dần theo các khuyến nghị trên.

Suy thận

Liều dùng phải được xác định cho từng bệnh nhân, nhưng theo các thông số được động học thì không có bằng chứng cho thấy điều chỉnh liều carvedilol ở bệnh nhân suy thận là cần thiết.

Suy gan vừa phải

Điều chỉnh liều có thể được yêu cầu.

Trẻ em (<18 tuổi)

Carvedilol không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi do không đủ dữ liệu về hiệu quả và an toàn của carvedilol.

Người cao tuổi

Bệnh nhân cao tuổi có thể dễ bị ảnh hưởng với carvedilol hơn và cần được theo dõi cẩn thận hơn.

Cũng như các thuốc chẹn beta khác và đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành, nên ngừng sử dụng carvedilol một cách từ từ (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Cách dùng

thuốc nên được dùng cùng với bổ sung đầy đủ nước. Bệnh nhân suy tim nên dùng thuốc carvedilol với thức ăn để làm chậm sự hấp thu và giảm nguy cơ hạ huyết áp thể đứng.

5. **Chống chỉ định**

- Quá mẫn cảm với carvedilol hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc được liệt kê trong phần **Thành phần công thức thuốc**.
- Suy tim NYHA nhóm IV kèm với tình trạng ú nước rõ rệt hoặc tim quá tải cần phải điều trị bằng thuốc tăng co bóp cơ tim đường tĩnh mạch.
- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính kèm với tắc nghẽn phế quản.
- Rối loạn chức năng gan có ý nghĩa lâm sàng.
- Hen phế quản.
- Block AV độ II hoặc III (trừ khi có đặt máy tạo nhịp tim).
- Nhịp tim chậm nghiêm trọng (< 50 nhịp/phút).
- Hội chứng bệnh nút xoang tim (bao gồm block xoang nhĩ).
- Sốc tim.
- Hạ huyết áp nặng (huyết áp tâm thu dưới 85 mmHg).
- Đau thắt ngực Prinzmetal.
- U tủy thượng thận không được điều trị.
- Nhiễm toan chuyển hóa.
- Rối loạn tuần hoàn động mạch ngoại biên nghiêm trọng.
- Điều trị tiềm tĩnh mạch đồng thời với verapamil hoặc diltiazem.

6. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

Thận trọng đặc biệt ở bệnh nhân suy tim

Ở bệnh nhân suy tim mạn tính, carvedilol nên được dùng chủ yếu bổ sung thêm với thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển, digitalis và/hoặc thuốc giãn mạch. Nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát của bác sĩ bệnh viện. Trị liệu chỉ nên được bắt đầu, nếu bệnh nhân đã ổn định với liệu pháp điều trị cơ bản thông thường trong ít nhất 4 tuần. Bệnh nhân suy tim nặng, mất muối và mất nước, người già hoặc bệnh nhân bị huyết áp cơ bản thấp cần được theo dõi khoảng 2 giờ sau liều đầu tiên hoặc sau khi tăng liều vì hạ huyết áp có thể xảy ra. Hạ huyết áp do giãn mạch quá mức ban đầu được điều trị bằng cách giảm liều thuốc lợi tiểu. Nếu triệu chứng vẫn còn, liều dùng thuốc ức chế men chuyển có thể giảm. Khi bắt đầu điều trị hoặc trong quá trình tăng liều carvedilol, tình trạng suy tim xấu hơn hoặc giữ nước có thể xuất hiện. Trong những trường hợp này, nên tăng liều thuốc lợi tiểu. Tuy nhiên, đôi khi cần phải giảm hoặc ngừng thuốc carvedilol. Không nên tăng liều carvedilol trước khi các triệu chứng xấu hơn của tình trạng suy tim hoặc hạ huyết áp do giãn mạch được kiểm soát.

Suy giảm chức năng thận có thể hồi phục đã được quan sát thấy trong khi điều trị carvedilol ở bệnh nhân suy tim huyết áp thấp (tâm thu < 100 mmHg), bệnh tim thiếu máu cục bộ và xơ vữa động mạch chung, và/hoặc suy thận tiềm ẩn. Ở những bệnh nhân suy tim có các yếu tố nguy cơ này, cần theo dõi chức năng thận trong quá trình tăng liều của carvedilol. Nếu chức năng thận xấu đi đáng kể, phải giảm liều carvedilol hoặc phải ngưng điều trị.

Ở những bệnh nhân bị suy tim mạn tính được điều trị với digitalis, nên thận trọng khi dùng carvedilol, vì digitalis và carvedilol đều kéo dài thời gian dẫn truyền AV.

Các cảnh báo khác liên quan đến carvedilol và các thuốc chẹn beta nói chung

Các thuốc có hoạt tính chẹn beta không chọn lọc có thể gây đau ngực ở bệnh nhân đau thắt ngực biến thể của Prinzmetal. Không có kinh nghiệm lâm sàng với carvedilol ở những bệnh nhân này, mặc dù hoạt tính chẹn alpha của carvedilol có thể ngăn chặn các triệu chứng như vậy. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân nghi ngờ có đau thắt ngực biến thể của Prinzmetal.

Bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có xu hướng hen phế quản không được điều trị với thuốc đường uống hoặc

đường khí dung chỉ nên được dùng carvedilol nếu sự cải thiện dự kiến lớn hơn rủi ro có thể gặp phải.

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong giai đoạn khởi đầu điều trị và giai đoạn tăng liều với carvedilol và giảm liều carvedilol trong trường hợp có thất phế quản.

Carvedilol có thể che dấu các triệu chứng và dấu hiệu hạ đường huyết cấp tính. Kiểm soát đường huyết bị suy giảm đôi khi có thể xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường và suy tim liên quan đến việc sử dụng carvedilol. Do đó, theo dõi chặt chẽ bệnh nhân tiểu đường dùng carvedilol được yêu cầu bằng phương pháp kiểm tra đường huyết thường xuyên, đặc biệt là trong quá trình tăng liều, và điều chỉnh thuốc trị đái tháo đường khi cần thiết. Nồng độ đường huyết cũng nên được theo dõi chặt chẽ sau một thời gian nhịn ăn dài hơn.

Carvedilol có thể che dấu các đặc điểm (triệu chứng và dấu hiệu) của bệnh nhiễm độc tuyến giáp.

Carvedilol có thể gây nhịp tim chậm. Nếu có sự giảm nhịp tim xuống dưới 55 nhịp mỗi phút và các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm xuất hiện, nên giảm liều carvedilol.

Khi carvedilol được sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci như verapamil và diltiazem hoặc với thuốc chống loạn nhịp khác, cụ thể là amiodaron, huyết áp và ECG của bệnh nhân phải được theo dõi. Nên tránh truyền tĩnh mạch đồng thời các thuốc trên với carvedilol.

Cimetidin khi dùng đồng thời với carvedilol cần thận trọng vì có thể làm tăng tác dụng của carvedilol.

Những người đeo kính áp tròng nên được thông báo về việc giảm khả năng bài tiết của nước mắt.

Cần thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và trong những người trải qua liệu pháp giải mẫn cảm do thuốc chẹn beta có thể làm tăng cả sự nhạy cảm đối với các chất gây dị ứng và mức độ nghiêm trọng của phản ứng phản vệ. Cần thận trọng khi kê đơn thuốc chẹn beta cho bệnh nhân bị bệnh vẩy nến vì phản ứng da có thể bị nặng thêm.

Carvedilol nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân mắc các bệnh mạch máu ngoại biên, vì thuốc chẹn beta có thể làm nặng thêm triệu chứng của bệnh. Điều tương tự cũng áp dụng cho những người mắc hội chứng Raynaud, vì có thể làm nặng thêm tình trạng hoặc triệu chứng của bệnh.

Bệnh nhân được biết là kém chuyển hóa debrisoquin, nên được theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu điều trị.

Vì kinh nghiệm lâm sàng hạn chế, không nên dùng carvedilol ở những bệnh nhân huyết áp không ổn định hoặc tăng huyết áp thứ phát, hạ huyết áp thể đứng, bệnh viêm tim cấp tính, tắc nghẽn huyết động liên quan đến van tim hoặc buồng tổng máu tim, bệnh động mạch ngoại biên giai đoạn cuối, điều trị đồng thời với thuốc đối kháng thụ thể α_1 hoặc thụ thể α_2 .

Ở những bệnh nhân bị u tủy thượng thận, nên bắt đầu điều trị ban đầu với thuốc chẹn alpha trước khi sử dụng bất kỳ thuốc chẹn beta nào. Mặc dù carvedilol thực hiện phong tỏa alpha và beta nhưng không có đủ kinh nghiệm sử dụng trong bệnh này. Do đó nên thận trọng ở những bệnh nhân này.

Do tác dụng âm tính đến sự dẫn truyền thần kinh, nên thận trọng với carvedilol cho bệnh nhân bị block tim độ I.

Thuốc chẹn beta làm giảm nguy cơ rối loạn nhịp tim khi gây mê, tuy nhiên nguy cơ hạ huyết áp cũng có thể tăng lên. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng một số loại thuốc gây mê. Tuy nhiên, các nghiên cứu mới hơn cho thấy lợi ích của thuốc chẹn beta trong việc ngăn ngừa bệnh tim chu phẫu và giảm biến chứng tim mạch.

Cũng như các thuốc chẹn beta khác, không nên ngừng sử dụng carvedilol đột ngột. Điều này đặc biệt áp dụng cho bệnh nhân bị bệnh nhồi máu cơ tim. Phải ngừng điều trị carvedilol dần dần trong vòng hai tuần, ví dụ: giảm liều hàng ngày xuống còn một nửa sau mỗi ba ngày. Nếu cần thiết, nên bắt đầu điều trị thay

lệ đồng thời để ngăn chặn sự trầm trọng thêm cơn đau thắt ngực.

Tá dược:

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

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng carvedilol ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Những nguy cơ tiềm ẩn cho con người chưa được biết. Thuốc chẹn beta làm giảm tưới máu nhau thai có thể dẫn đến tử vong trong tử cung và thai không phát triển và chuyển dạ sinh non. Ngoài ra, các phản ứng bất lợi (đặc biệt là hạ đường huyết, hạ huyết áp, chậm nhịp tim chậm, suy hô hấp và hạ thân nhiệt) có thể xảy ra ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Có nguy cơ gia tăng mức biến chứng tím và phổi ở trẻ sơ sinh trong thời kỳ hậu sản. Không nên sử dụng carvedilol trong khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết (khi lợi ích tiềm năng cho người mẹ lớn vượt trội so với nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi/ trẻ sơ sinh). Việc điều trị nên dừng 2-3 ngày trước ngày sinh dự kiến. Nếu điều này là không thể, trẻ mới sinh phải được theo dõi trong 2 – 3 ngày đầu tiên.

Phụ nữ cho con bú

Carvedilol là chất có ái lực cao với lipid và theo kết quả từ các nghiên cứu ở động vật cho con bú, carvedilol và chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua sữa mẹ và do đó, mẹ dùng thuốc không nên cho con bú.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Thuốc có ít ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Một số cá nhân có thể bị giảm tập trung, đặc biệt là khi bắt đầu dùng và khi điều chỉnh liều thuốc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Thuốc chống loạn nhịp tim

Một số trường hợp bị rối loạn dẫn truyền (hiếm khi bị tổn thương huyết động) đã được báo cáo khi carvedilol được uống và diltiazem, verapamil đường uống và/ hoặc amiodaron được dùng đồng thời. Cũng như các thuốc chẹn beta khác, ECG và huyết áp phải được theo dõi chặt chẽ khi dùng đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci như verapamil và diltiazem do nguy cơ rối loạn dẫn truyền AV hoặc nguy cơ suy tim (tác dụng hiệp đồng). Nên giám sát chặt chẽ trong trường hợp dùng đồng thời carvedilol và liệu pháp amiodaron (uống) hoặc thuốc chống loạn nhịp nhóm I. Chậm nhịp tim, ngừng tim và rung tâm thất đã được báo cáo ngay sau khi bắt đầu điều trị với thuốc chẹn β ở bệnh nhân nhận amiodaron. Có nguy cơ suy tim trong trường hợp dùng đồng thời với thuốc chống loạn nhịp Ia hoặc Ic truyền tĩnh mạch.

Điều trị đồng thời với các chất ức chế reserpin, guanethidin, methyl dopa, guanfacin và thuốc ức chế monoamin oxidase (ngoại trừ thuốc ức chế MAO-B) có thể dẫn đến giảm nhịp tim và hạ huyết áp. Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn được khuyến cáo.

Dihydropyridin

Dùng đồng thời các dihydropyridin và carvedilol nên được thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ vì suy tim và hạ huyết áp nghiêm trọng đã được báo cáo.

Nitrat

Tăng tác dụng hạ huyết áp.

Các Glycosid tim

Nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng khoảng 16% và digitoxin khoảng 13% đã được thấy ở những bệnh nhân tăng huyết áp liên quan đến việc sử dụng đồng thời carvedilol và digoxin. Theo dõi nồng độ digoxin huyết tương được khuyến

ngợi khi bắt đầu, ngừng hoặc điều chỉnh liều điều trị với carvedilol.

Thuốc hạ huyết áp khác

Carvedilol có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác khi dùng đồng thời (ví dụ: các thuốc đối kháng thụ thể α_1) và các thuốc có phản ứng bất lợi làm hạ huyết áp như barbiturat, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc giãn mạch và rượu.

Cyclosporin

Sự gia tăng nhẹ về nồng độ đáy trung bình của cyclosporin đã được quan sát thấy sau khi bắt đầu điều trị với carvedilol ở 21 bệnh nhân ghép thận đang bị đau do sự thải trừ mạch máu mạn tính. Ở khoảng 30% bệnh nhân, liều cyclosporin đã được giảm để duy trì nồng độ cyclosporin ở phạm vi điều trị, trong khi số bệnh nhân còn lại không cần điều chỉnh liều. Trung bình, liều cyclosporin đã giảm khoảng 20% ở những bệnh nhân này. Do sự thay đổi lớn giữa các cá nhân trong điều chỉnh liều, nồng độ cyclosporin nên được theo dõi chặt chẽ sau khi bắt đầu điều trị với carvedilol và liều cyclosporin phải được điều chỉnh thích hợp.

Thuốc trị đái tháo đường bao gồm insulin

Tác dụng hạ đường huyết của insulin và thuốc trị tiểu đường đường uống có thể tăng. Triệu chứng của hạ đường huyết có thể bị che giấu. Ở bệnh nhân tiểu đường, việc theo dõi thường xuyên nồng độ glucose trong máu là cần thiết.

Clonidin

Trong trường hợp ngưng cả carvedilol và clonidin, carvedilol nên được ngưng một vài ngày trước khi ngưng clonidin.

Thuốc gây mê dạng hít

Thận trọng trong trường hợp gây mê do tác dụng hiệp đồng, inotrope âm tính và tác dụng gây hạ huyết áp của carvedilol và một số thuốc gây mê đã biết.

NSAID, estrogen và corticosteroid

Tác dụng hạ huyết áp của carvedilol bị giảm do giữ nước và natri.

Thuốc gây cảm ứng hoặc ức chế các enzym cytochrom P450

Bệnh nhân đang dùng thuốc cảm ứng (ví dụ: rifampicin và các barbiturat) hoặc ức chế (ví dụ: cimetidin, ketoconazol, fluoxetine, haloperidol, verapamil, erythromycin) các enzym cytochrom P450 phải được theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị đồng thời với carvedilol vì nồng độ carvedilol trong huyết thanh có thể bị giảm bởi các chất cảm ứng và tăng bởi các chất ức chế enzym.

Rifampicin làm giảm nồng độ carvedilol trong huyết tương khoảng 70%. Cimetidin làm tăng AUC khoảng 30% nhưng không có thay đổi trong C_{max} . Thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân sử dụng thuốc gây cảm ứng các oxyase chức năng hỗn hợp, ví dụ rifampicin, vì nồng độ carvedilol trong huyết thanh có thể bị giảm. Hoặc các chất ức chế các oxyase chức năng hỗn hợp, ví dụ: cimetidin, vì nồng độ huyết thanh có thể tăng lên. Tuy nhiên, dựa trên tác dụng tương đối nhỏ của cimetidin đối với nồng độ thuốc carvedilol, khả năng xảy ra bất kỳ tương tác lâm sàng đáng kể nào là rất nhỏ.

Các thuốc kích thích thần kinh giao cảm hiệu ứng alpha-mimetic và beta-mimetic

Nguy cơ tăng huyết áp và nhịp tim chậm quá mức.

Ergotamin

Tăng tác dụng co mạch

Thuốc ức chế cơ thần kinh

Tăng block thần kinh cơ.

10. Tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc

(a) Tóm tắt đặc tính an toàn

Tần suất của các phản ứng bất lợi không phụ thuộc vào liều, ngoại trừ chóng mặt, rối loạn tầm nhìn và chậm nhịp tim.

(b) Danh sách các phản ứng bất lợi

nguy cơ của hầu hết các phản ứng bất lợi liên quan đến carvedilol là tương tự ở tất cả các chỉ định.

Các ngoại lệ được mô tả trong mục (c).

Rất thường gặp $ADR \geq 1/10$

Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt, nhức đầu.

Rối loạn tim: Suy tim

Rối loạn mạch máu: Hạ huyết áp.

Toàn thân: Suy nhược (mệt mỏi).

Thường gặp $1/100 \leq ADR < 1/10$

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm phế quản, viêm phổi, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiết niệu.

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: Thiếu máu.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng cân, tăng cholesterol máu, giảm kiểm soát đường huyết (tăng đường huyết, hạ đường huyết) ở bệnh nhân có bệnh tiểu đường trước đó.

Rối loạn tâm thần: Trầm cảm, tâm trạng chán nản.

Rối loạn mắt: Suy giảm thị lực, khô mắt, kích ứng mắt

Rối loạn tim: Rối loạn nhịp tim, phù, hạ kali máu, ứ dịch.

Rối loạn mạch máu: Hạ huyết áp thể đứng, rối loạn tuần hoàn ngoại vi (tứ chi lạnh, bệnh mạch máu ngoại biên, làm trầm trọng thêm tình trạng đau chân khớp khiêng và hiện tượng Reynaud)

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở, phù phổi, hen ở bệnh nhân có nguy cơ.

Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa, khó tiêu, đau bụng.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Đau ở tứ chi.

Rối loạn thận và tiết niệu: Suy thận và bất thường chức năng thận ở bệnh nhân mắc bệnh mạch máu lan tỏa và/ hoặc bệnh thận tiềm ẩn.

Chung: Đau.

Ít gặp $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Rối loạn tâm thần: Rối loạn giấc ngủ, nhầm lẫn.

Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt, ngứa, dị cảm.

Rối loạn tim: Block nhĩ thất, đau thắt ngực.

Rối loạn da và mô dưới da: Phản ứng trên da (ví dụ: dị ứng ngoại ban, viêm da, nổi mề đay, ngứa, bệnh vẩy nến và lichen phẳng như nhiễm trùng da và tăng tiết mồ hôi), rụng tóc.

Rối loạn hệ sinh sản và tiết sữa: Rối loạn cương dương.

Hiếm gặp $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: Giảm tiểu cầu.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Nghẹt mũi.

Rối loạn tiêu hóa: Khô miệng.

Rất hiếm gặp $ADR < 1/10.000$

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: Giảm bạch cầu

Rối loạn hệ thống miễn dịch: Quá mẫn (phản ứng dị ứng)

Rối loạn gan mật: tăng Alanin aminotransferase (ALT), tăng aspartat aminotransferase (AST) và tăng gammaglutamyltransferase (GGT)

Rối loạn da và mô dưới da: Phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da (ví dụ hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng biểu bì nhiễm độc).

Rối loạn thận và tiết niệu: tiểu không tự chủ ở phụ nữ.

(c) **Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc**

Chóng mặt, ngứa, nhức đầu và suy nhược thường nhẹ và hay xảy ra khi bắt đầu điều trị.

Ở những bệnh nhân bị suy tim sung huyết, suy tim nặng hơn và giữ nước có thể xảy ra trong quá trình dò liều carvedilol.

Suy tim là một tác dụng phụ thường được báo cáo ở cả bệnh nhân được điều trị bằng giả dược và carvedilol (14,5% và 15,4% tương ứng, ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp tính).

Suy giảm chức năng thận có thể hồi phục đã được quan sát khi điều trị với carvedilol ở bệnh nhân suy tim mạn tính với huyết áp thấp, bệnh tim thiếu máu cục bộ và bệnh mạch máu lan tỏa và/ hoặc suy thận tiềm ẩn.

Cũng như các thuốc khác cùng nhóm, thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic có thể khiến bệnh tiểu đường tiềm ẩn trở thành biểu hiện, làm nặng thêm tình trạng tiểu đường biểu hiện và sự điều hòa đường huyết bị ức chế.

Carvedilol có thể gây ra tiểu không tự chủ ở phụ nữ. Tình trạng này hết sau khi ngừng thuốc.

11. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng và dấu hiệu

Trong trường hợp quá liều, có thể bị hạ huyết áp nặng, chậm nhịp tim, suy tim, sốc tim và ngừng tim. Cũng có thể có vấn đề về hô hấp, co thắt phế quản, nôn mửa, rối loạn ý thức và co giật toàn thể.

Điều trị

Ngoài các biện pháp điều trị hỗ trợ chung, các dấu hiệu sinh tồn phải được theo dõi và điều chỉnh, nếu cần thiết, cần theo dõi chăm sóc đặc biệt.

Atropin có thể được sử dụng khi nhịp tim chậm quá mức, trong khi khuyến cáo truyền tĩnh mạch glucagon để hỗ trợ chức năng tâm thất, hoặc dùng các thuốc kích thích thần kinh giao cảm (dobutamin, isoprenalin). Nếu cần có tác dụng inotropic dương tính, các thuốc ức chế phosphodiesterase (PDE) nên được xem xét. Nếu giãn mạch ngoại vi có ảnh hưởng đến sự nhiễm độc sau đó, nên dùng norfenefrin hoặc noradrenalin và theo dõi liên tục tuần hoàn. Trong trường hợp bị đề kháng với các thuốc chậm nhịp tim, nên dùng thiết bị tạo nhịp tim.

Đối với co thắt phế quản, nên dùng thuốc kích thích giao cảm β (dưới dạng khí dung hoặc tiêm tĩnh mạch), hoặc aminophyllin có thể tiêm tĩnh mạch bằng cách tiêm chậm hoặc tiêm truyền. Trong trường hợp co giật, tiêm tĩnh mạch chậm diazepam hoặc clonazepam được khuyến khích.

Carvedilol có liên kết cao với protein. Do đó, nó không thể được loại bỏ bằng lọc máu.

Trong trường hợp quá liều nghiêm trọng với các triệu chứng sốc, phải tiếp tục điều trị hỗ trợ trong một thời gian đủ dài, tức là cho đến khi tình trạng của bệnh nhân đã ổn định, vì thời gian bán thải bị kéo dài và tái phân bố carvedilol từ các khoang sâu hơn đã được dự đoán.

12. Tính chất

Được lực học

Nhóm điều trị: Thuốc chẹn alpha và beta

Mã ATC: C07AG02

Carvedilol là một thuốc giãn mạch chẹn beta không chọn lọc, làm giảm sức cản mạch máu ngoại biên bằng cách phong tỏa chọn lọc thụ thể alpha-1 và ức chế hệ thống renin-angiotensin thông qua sự phong tỏa thụ thể beta không chọn lọc. Hoạt động của renin huyết tương bị giảm và giữ nước hiếm khi xảy ra.

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

Carvedilol là một hỗn hợp racemic của hai đồng phân lập thể. Cả hai chất đối hình được phát hiện này có hoạt tính chẹn alpha-adrenergic trong các mô hình nghiên cứu ở động vật. Sự ức chế không chọn lọc adrenoceptor beta₁ và beta₂ chủ yếu là do đồng phân S (-) enantiomer.

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* ở động vật và trên *in vitro* trong một số loại tế bào của con người.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp, sự giảm huyết áp không liên quan đến sự tăng đồng thời sức cản ngoại biên, như đã được quan sát với các chất chẹn beta đơn thuần. Nhịp tim giảm nhẹ. Thể tích nhát bóp còn lại không thay đổi. Lưu lượng máu qua thận và chức năng thận cũng như lưu lượng máu ngoại biên vẫn bình thường, do đó, lạnh tứ chi, thường được quan sát với các thuốc chẹn beta, hiếm khi xảy ra. Ở

1960
TY
AN
HAN
RCC
A
T.Đ

bệnh nhân tăng huyết áp, carvedilol làm tăng nồng độ norepinephrin huyết tương.

Trong điều trị kéo dài ở bệnh nhân bị đau thắt ngực, carvedilol có tác dụng chống thiếu máu cục bộ và làm giảm bớt đau đớn. Các nghiên cứu về huyết động học đã chứng minh rằng carvedilol làm giảm tiền tải và hậu tải của tâm thất. Ở bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thất trái hoặc suy tim sung huyết, carvedilol có tác dụng tích cực đối với huyết động và phân suất và mức độ tổng máu thất trái.

Carvedilol không ảnh hưởng đến lipid máu hoặc các chất điện giải huyết thanh. Thuốc không làm thay đổi tỷ lệ HDL (lipoprotein tỷ trọng cao) so với LDL (lipoprotein tỷ trọng thấp).

Dược động học

Hấp thu:

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

Có mối quan hệ tuyến tính giữa liều và nồng độ carvedilol trong huyết thanh. Thực phẩm không ảnh hưởng đến sinh khả dụng hoặc nồng độ tối đa trong huyết thanh, mặc dù thời gian cần thiết để đạt được nồng độ tối đa trong huyết thanh bị kéo dài.

Phân bố

Carvedilol là chất ái lực cao với lipid. Liên kết với protein huyết tương là khoảng 98 đến 99%. Thể tích phân bố là khoảng 2 L/kg và tăng ở bệnh nhân xơ gan.

Chuyển hoá

Ở người và ở các loài động vật được nghiên cứu, carvedilol được chuyển hóa rộng rãi thành một số chất chuyển hóa mà được bài tiết chủ yếu qua đường mật. Hiệu ứng vượt qua lần đầu sau khi uống là khoảng 60-75%. Tuần hoàn gan ruột của chất ban đầu đã được chứng minh ở động vật.

Carvedilol được chuyển hóa rộng rãi ở gan, sự glucuronid hoá là một trong những phản ứng chính. Việc khử methyl và hydroxyl hóa ở vòng phenol tạo ra 3 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 là cao hơn khoảng 13 lần so với carvedilol. Ba chất chuyển hóa có hoạt tính giãn mạch yếu so với carvedilol. Ở người, nồng độ của chúng thấp hơn khoảng 10 lần so với chất ban đầu. Hai trong số các chất chuyển hóa carbazol-hydroxy là chất chống oxy hóa rất mạnh, khả năng chống oxy hoá gấp 30-80 lần so với carvedilol.

Thải trừ

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

Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Ở một số bệnh nhân tăng huyết áp bị suy thận từ trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), có sự gia tăng nồng độ carvedilol trong huyết tương khoảng 40-50% so với bệnh nhân chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở bệnh nhân suy thận cũng tăng trung bình 10-20%. Tuy nhiên, có một sự khác biệt lớn trong kết quả. Vì carvedilol chủ yếu được bài tiết qua phân, nên tích lũy đáng kể ở bệnh nhân suy thận là không thể.

Ở những bệnh nhân bị suy thận từ trung bình đến nặng, không cần phải điều chỉnh liều carvedilol.

Bệnh nhân suy gan

Ở những bệnh nhân bị xơ gan, nồng độ carvedilol toàn thân tăng 80% do giảm hiệu ứng vượt qua lần đầu. Do đó, carvedilol chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy gan có biểu hiện lâm sàng.

Bệnh nhân cao tuổi

Tuổi có ảnh hưởng đáng kể về mặt thống kê đối với các thông số dược động học của carvedilol ở bệnh nhân tăng huyết áp. Một nghiên cứu ở bệnh nhân cao tuổi tăng huyết áp cho thấy không có sự khác biệt về các phản ứng bất lợi giữa nhóm này và bệnh nhân trẻ tuổi.

Một nghiên cứu khác liên quan đến bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh động mạch vành cho thấy không có sự khác biệt trong các phản ứng bất lợi được báo cáo so với những người được báo cáo bởi các bệnh nhân trẻ tuổi.

Trẻ em

Thông tin có sẵn về dược động học ở những đối tượng dưới 18 tuổi còn hạn chế.

Bệnh nhân đái tháo đường

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp mắc bệnh tiểu đường tuýp 2 không thấy tác dụng của carvedilol đối với đường huyết (đói hoặc sau khi ăn) và glycosylated hemoglobin A1, không cần thiết phải thay đổi liều thuốc trị đái tháo đường.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường tuýp 2, carvedilol không có ảnh hưởng đáng kể về mặt thống kê đối với xét nghiệm dung nạp glucose. Ở bệnh nhân tăng huyết áp không đái tháo đường có thay đổi tính nhạy cảm với insulin (Hội chứng X), carvedilol làm tăng độ nhạy insulin. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận ở bệnh nhân tăng huyết áp mắc bệnh tiểu đường tuýp 2.

Suy tim

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

13. Quy cách đóng gói:

Vi bầm nhôm – nhôm, 10 viên/vi. Hộp 1 vi, 3 vi, 10 vi.

Vi bầm nhôm – PVDC, 10 viên/vi. Hộp 1 vi, 3 vi, 10 vi.

14. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

15. Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

16. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A

Khu Công Nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai

Điện thoại: 02513-566202

AMPHARCO U.S.A