

Rx Carvedi-Denk 25

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: Carvedilol 25 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, magnesi stearat, colloidal anhydrous silica.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén.

Mô tả: Viên nén có màu trắng đến hơi trắng, có vạch chia ở giữa viên, hình dạng đối xứng, màu đồng nhất, đường kính 10 mm.

Viên thuốc có thể được bẻ thành hai nửa bằng nhau

CHỈ ĐỊNH

Thuốc thuộc nhóm ức chế không chọn lọc thụ thể beta và alpha-1.

Carvedi-Denk 25 được dùng cho người lớn để:

- Điều trị tăng huyết áp vô căn
- Điều trị đau thắt ngực ổn định mạn tính
- Hỗ trợ điều trị suy tim mạn tính:

Trong trường hợp không có chống chỉ định, Carvedi-Denk 25 được chỉ định cho các bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định, có triệu chứng do thiếu máu cục bộ hoặc không do thiếu máu cục bộ ở bất kỳ mức độ nào, kết hợp với liệu pháp tiêu chuẩn (như các thuốc ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) và thuốc lợi tiểu cùng với hoặc không cùng với các thuốc digitalis).

Chú ý (khi dùng cho suy tim mạn tính):

Điều trị bằng carvedilol chỉ nên bắt đầu nếu bệnh nhân đã ổn định với phác đồ điều trị suy tim tiêu chuẩn, cơ bản trước đó, tức là liệu điều trị chuẩn trước đó phải ổn định ít nhất 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng carvedilol.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Dùng đường uống.

Tăng huyết áp vô căn

Carvedilol có thể được dùng để điều trị tăng huyết áp đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác, đặc biệt là thuốc lợi tiểu nhóm thiazid. Nên uống thuốc ngày một lần, tuy nhiên khuyến cáo liều đơn tối đa là 25 mg và liều hàng ngày tối đa là 50 mg.

Người trưởng thành:

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 12,5 mg x 1 lần/ngày trong hai ngày đầu. Sau đó, tiếp tục với liều 25 mg/ngày. Nếu cần thiết, có thể tăng liều dần dần với khoảng cách ít nhất 2 tuần.

Bệnh nhân lớn tuổi:

Liều khởi đầu khuyến cáo cho điều trị tăng huyết áp là 12,5 mg x 1 lần/ngày, có thể cho hiệu quả đầy đủ để tiếp tục điều trị.

Nhưng nếu khi dùng liều này cho đáp ứng điều trị không đầy đủ, có thể tăng liều dần dần với khoảng cách ít nhất 2 tuần.

Đau thắt ngực ổn định mạn tính

Khuyến cáo sử dụng thuốc 2 lần mỗi ngày.

Người trưởng thành:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 12,5 mg x 2 lần/ngày trong hai ngày đầu. Sau đó, tiếp tục điều trị với liều 25 mg x 2 lần/ngày. Nếu cần thiết, có thể tiếp tục tăng liều dần dần với khoảng cách ít

nhất 2 tuần đến liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo là 100 mg chia làm hai lần dùng thuốc (50 mg x 2 lần/ngày).

Bệnh nhân lớn tuổi:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 12,5 mg x 2 lần/ngày trong hai ngày. Sau đó, tiếp tục điều trị với liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo là 25 mg x 2 lần/ngày.

Suy tim

Phối hợp điều trị suy tim mức độ từ trung bình đến nặng để hỗ trợ cho liệu pháp điều trị thông thường cơ bản bằng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển, digitalis và/hoặc thuốc giãn mạch. Bệnh nhân phải ổn định về mặt lâm sàng (không thay đổi phân loại NYHA, không nhập viện do suy tim) và liệu pháp điều trị cơ bản phải ổn định ít nhất 4 tuần trước khi điều trị. Ngoài ra, bệnh nhân phải có phân suất tổng máu thất trái giảm và số lần tim đập > 50 lần/phút và huyết áp tâm thu > 85 mm Hg.

Liều khởi đầu là 3,125 mg (nửa viên thuốc có hàm lượng 6,25 mg) x 2 lần/ ngày trong hai tuần. Nếu dung nạp tốt liều khởi đầu này, có thể tăng liều carvedilol với khoảng cách ít nhất là hai tuần, đầu tiên là 6,25 mg (Carvedi-Denk 6.25) x 2 lần/ngày, sau đó là 12,5 mg x 2 lần/ngày, và cuối cùng là 25 mg x 2 lần/ngày. Khuyến cáo tăng liều dùng lên mức cao nhất mà bệnh nhân có thể dung nạp được.

Liều khuyến cáo tối đa là 25 mg x 2 lần/ngày cho bệnh nhân có cân nặng dưới 85 kg và 50 mg x 2 lần/ngày cho bệnh nhân có cân nặng trên 85 kg, với điều kiện là suy tim không nặng.

Việc tăng liều đến 50 mg x 2 lần/ngày phải được thực hiện cẩn thận dưới sự giám sát y tế chặt chẽ trên bệnh nhân.

Các triệu chứng suy tim xấu đi có thể xuất hiện thoáng qua khi bắt đầu điều trị, hoặc do tăng liều, đặc biệt ở bệnh nhân bị suy tim nặng và/hoặc đang điều trị với thuốc lợi tiểu liều cao. Trường hợp này thường không cần phải ngừng điều trị, nhưng không được tăng liều. Bệnh nhân phải được theo dõi bởi bác sĩ/ chuyên gia tim mạch trong hai giờ sau khi bắt đầu điều trị với carvedilol hoặc tăng liều. Trước mỗi lần tăng liều, phải kiểm tra các triệu chứng tiềm ẩn của suy tim nặng hơn hoặc triệu chứng giãn mạch quá mức (ví dụ: chức năng thận, cân nặng, huyết áp, số lần tim đập và nhịp tim). Điều trị suy tim nặng hơn hoặc giữ nước bằng cách tăng liều thuốc lợi tiểu, và không được tăng liều carvedilol cho đến khi bệnh nhân ổn định. Nếu xảy ra chậm nhịp tim hoặc trong trường hợp kéo dài nhĩ thất, trước tiên phải theo dõi nồng độ digoxin. Đôi khi có thể cần giảm liều carvedilol hoặc tạm ngưng điều trị. Ngay cả trong những trường hợp này, việc điều chỉnh liều carvedilol thường có thể tiếp tục thành công.

Phải theo dõi chức năng thận, tiểu cầu và glucose (trong trường hợp NIDDM và/hoặc IDDM) thường xuyên trong quá trình điều chỉnh liều dùng. Tuy nhiên, có thể giảm tần suất theo dõi sau khi điều chỉnh liều.

Nếu đã ngừng sử dụng carvedilol trong hơn hai tuần, nên bắt đầu lại với liều 3,125 mg x 2 lần/ngày và tăng dần theo các khuyến cáo trên.

Bệnh nhân suy thận

Liều dùng phải được xác định cho từng bệnh nhân. Tuy nhiên, theo các thông số dược động học, không có bằng chứng cho thấy cần thiết phải điều chỉnh liều carvedilol cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

Rối loạn chức năng gan mức độ trung bình

Có thể cần thiết phải điều chỉnh liều dùng.

Bệnh nhi (dưới 18 tuổi)

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

Bệnh nhân lớn tuổi:

Bệnh nhân lớn tuổi có thể nhạy cảm hơn với tác dụng của carvedilol và phải được theo dõi cẩn thận hơn.

Cũng như các thuốc chẹn β khác và đặc biệt ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành, việc ngừng sử dụng carvedilol phải được thực hiện từ từ.

Cách dùng

Phải uống thuốc với lượng nước đủ. Bệnh nhân suy tim nên dùng thuốc carvedilol cùng với thức ăn để làm quá trình hấp thu chậm hơn và giảm nguy cơ hạ huyết áp thể đứng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với carvedilol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Sốc tim
- Suy tim sung huyết
- Thuyên tắc phổi cấp tính
- Đau thắt ngực Prinzmetal
- Huyết áp thấp nghiêm trọng (huyết áp tâm thu < 85 mmHg)
- Nhịp tim chậm nghiêm trọng (< 50 lần/phút)
- Block nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3 (trừ khi bệnh nhân đã được đặt máy tạo nhịp tim)
- Hội chứng suy nút xoang, bao gồm block xoang - nhĩ
- Bệnh tim do bệnh phổi
- Hen phế quản hoặc các bệnh hô hấp có co thắt phế quản (như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)
- U tủy thượng thận không được điều trị
- Rối loạn chức năng gan có biểu hiện lâm sàng
- Nhiễm toan chuyển hóa
- Điều trị đồng thời với các thuốc ức chế MAO (ngoại trừ: các thuốc ức chế MAO-B)
- Sử dụng đồng thời với verapamil, diltiazem tiêm tĩnh mạch hoặc các thuốc chống loạn nhịp tim khác
- Phụ nữ cho con bú

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tăng huyết áp

Trong điều trị tăng huyết áp vô căn, carvedilol có thể dùng điều trị đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt các thuốc lợi tiểu thiazid. Nếu bệnh nhân đang điều trị (đã điều trị) với thuốc lợi tiểu, nếu có thể, khuyến cáo ngừng sử dụng thuốc này trong thời gian ngắn trước khi bắt đầu điều trị bằng carvedilol để tránh nguy cơ hạ huyết áp quá mức.

Do chưa có đủ kinh nghiệm trên lâm sàng, không sử dụng carvedilol trong trường hợp tăng huyết áp không ổn định hoặc thứ phát, phong bế hoàn toàn bó nhánh, nếu có xu hướng hạ huyết áp khi thay đổi tư thế (tư thế đứng), bệnh viêm tim cấp tính, nếu có thay đổi về huyết động ở van tim hoặc tốc độ tổng máu ra khỏi tim, giai đoạn cuối của rối loạn tuần hoàn động mạch ngoại biên hoặc điều trị đồng thời với thuốc đối kháng thụ thể α_1 hoặc thuốc chủ vận thụ thể α_2 .

Trong trường hợp ngoại lệ có căn cứ rõ ràng, nếu sử dụng đồng thời carvedilol và clonidin, không được phép ngừng clonidin từ từ cho đến vài ngày sau khi kết thúc điều trị bằng carvedilol.

Suy tim mạn tính (sung huyết)

Về nguyên tắc, phải luôn bổ sung carvedilol vào điều trị suy tim tiêu chuẩn, bao gồm thuốc lợi tiểu, các thuốc digitalis, thuốc ức chế men chuyển (ACE) và/hoặc các thuốc giãn mạch khác. Điều trị bằng carvedilol chỉ được phép bắt đầu nếu bệnh nhân đã được điều chỉnh ổn định theo liệu pháp điều trị suy tim cơ bản thường quy, tức là liệu điều trị chuẩn đang sử dụng phải ổn định ít nhất 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng carvedilol.

Đặc biệt ở bệnh nhân bị suy tim nặng (NYHA $\geq$ III), thiếu muối và/hoặc nước (ví dụ: liệu pháp lợi tiểu liều cao) hoặc ở bệnh nhân lớn tuổi ($\geq$ 70 tuổi) hoặc bệnh nhân có huyết áp ban đầu thấp (ví dụ: huyết áp tâm thu < 100 mmHg), khi dùng liều carvedilol đầu tiên hoặc khi tăng liều có thể làm huyết áp giảm mạnh hơn. Do đó, những bệnh nhân này phải được bác sĩ theo dõi trong khoảng 2 giờ sau khi dùng liều carvedilol đầu tiên và khi tăng liều để tránh phản ứng nhược trương không kiểm soát.

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

Tuy nhiên, đôi khi cũng cần phải giảm liều carvedilol, hoặc trong trường hợp hiếm là phải tạm ngừng điều trị. Các sự cố như vậy không loại trừ khả năng điều chỉnh liều carvedilol thành công sau đó. Do ảnh hưởng tiêu cực đến dẫn truyền nhĩ thất, phải thận trọng khi sử dụng carvedilol cho những bệnh nhân bị block nhĩ thất mức độ 1.

Phải thận trọng khi dùng đồng thời carvedilol và các glycosid tim vì cả hai thuốc đều làm chậm dẫn truyền nhĩ thất.

Chức năng thận trong suy tim (sung huyết)

Ở bệnh nhân suy tim mạn tính có huyết áp thấp (huyết áp tâm thu < 100 mmHg) kèm theo bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu toàn thể và/hoặc suy thận, tình trạng suy giảm chức năng thận có thể hồi phục đã được báo cáo khi điều trị bằng carvedilol. Vì vậy, phải thường xuyên kiểm tra chức năng thận trong khi điều chỉnh liều dùng carvedilol ở những bệnh nhân này. Nếu suy giảm chức năng thận, nên giảm liều dùng của carvedilol hoặc nếu cần thiết, có thể ngừng điều trị.

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

Bệnh nhân phải ổn định trên lâm sàng trước khi bắt đầu điều trị với carvedilol. Ngoài ra, bệnh nhân phải dùng thuốc ức chế ACE ít nhất trong 48 giờ gần nhất và liều của thuốc ức chế ACE phải ổn định ít nhất trong 24 giờ gần nhất.

Do kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng carvedilol cho bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định còn hạn chế, phải thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân có các triệu chứng này.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Ở bệnh nhân dễ bị co thắt phế quản, tình trạng khó thở có thể xảy ra do sức cản đường hô hấp tăng. Do đó, không điều trị bằng carvedilol cho bệnh nhân mắc các bệnh đường hô hấp có yếu tố co thắt phế quản.

Đái tháo đường

Phải thận trọng khi sử dụng carvedilol cho bệnh nhân đái tháo đường vì kết quả xét nghiệm đường huyết có thể xấu đi hoặc các dấu hiệu hoặc triệu chứng cảnh báo sớm của hạ đường huyết cấp tính có thể bị che lấp hoặc giảm bớt. Do đó, phải kiểm tra thường xuyên nồng độ glucose máu ở những bệnh nhân này khi bắt đầu điều trị và khi thay đổi liều dùng của carvedilol. Điều trị hạ đường huyết cần được điều chỉnh phù hợp khi cần thiết.

Cần phải giám sát y khoa cẩn thận về nồng độ glucose máu ở những người ăn kiêng nghiêm ngặt.

Các thuốc chẹn thụ thể β có thể làm tăng tình trạng kháng insulin và che lấp các triệu chứng hạ đường huyết.

Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng các thuốc chẹn thụ thể β giãn mạch như carvedilol có tác dụng có lợi đối với chỉ số glucose và lipid.

Bệnh mạch máu ngoại biên và bệnh Raynaud

Phải thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân mắc bệnh mạch máu ngoại biên (như bệnh Raynaud) bởi vì các thuốc chẹn thụ thể β có thể kích hoạt hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng của tình trạng rối loạn tuần hoàn động mạch.

Cường giáp

Carvedilol có thể che lấp các triệu chứng của cường giáp.

Gây mê và đại phẫu

Do hiệu ứng co bóp cơ tim âm tính hiệp đồng của carvedilol và một số thuốc gây mê, cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân phải phẫu thuật.

Nhịp tim chậm

Carvedilol có thể làm chậm nhịp tim. Theo nguyên tắc, phải giảm liều carvedilol nếu nhịp tim giảm dưới 55 nhịp/phút.

Quá mẫn

Cần thận trọng khi sử dụng các thuốc chẹn β cho bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và bệnh nhân đang điều trị giảm mẫn cảm vì thuốc chẹn β có thể làm tăng cả độ nhạy cảm với dị nguyên và mức độ nghiêm trọng của phản ứng quá mẫn.

Nguy cơ phản ứng phản vệ

Khi dùng thuốc chẹn thụ thể β , bệnh nhân có tiền sử phản ứng phản vệ nghiêm trọng với nhiều dị nguyên có thể nhạy cảm hơn với việc tiếp xúc lặp lại, dù là do vô tình, chẩn đoán hay điều trị. Những bệnh nhân này có thể không đáp ứng với liều epinephrin thông thường dùng để điều trị phản ứng dị ứng.

Phản ứng da nghiêm trọng

Rất hiếm có báo cáo về các phản ứng da nghiêm trọng, như hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng Stevens-Johnson (SJS) trong khi đang điều trị với carvedilol. Phải ngưng dùng carvedilol vĩnh viễn ở bệnh nhân bị phản ứng da nghiêm trọng có thể do carvedilol.

Bệnh vảy nến

Bệnh nhân có tiền sử bệnh vảy nến liên quan đến liệu pháp chẹn thụ thể β chỉ nên dùng carvedilol sau khi cân nhắc cẩn thận tỷ lệ rủi ro - lợi ích.

Sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn kênh canxi

Cần theo dõi cẩn thận điện tâm đồ (ECG) và huyết áp ở bệnh nhân đang điều trị đồng thời với các thuốc chẹn kênh canxi loại verapamil hoặc diltiazem, hoặc các thuốc chống loạn nhịp khác.

U tủy thượng thận

Ở bệnh nhân bị u tủy thượng thận, phải bắt đầu sử dụng thuốc chẹn thụ thể α một cách thích hợp trước khi sử dụng bất kỳ thuốc chẹn thụ thể β nào. Mặc dù carvedilol có tác dụng dược lý chẹn cả α và β , chưa có kinh nghiệm sử dụng carvedilol trong bệnh lý này. Do đó, phải thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân nghi ngờ mắc u tủy thượng thận.

Đau thắt ngực Prinzmetal

Các thuốc có hoạt tính chẹn β không chọn lọc có thể gây đau ngực ở bệnh nhân bị đau thắt ngực Prinzmetal. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng carvedilol ở những bệnh nhân này, mặc dù hoạt tính chẹn α của carvedilol có thể ngăn ngừa các triệu chứng như vậy. Chống chỉ định carvedilol cho bệnh nhân có chẩn đoán bị đau thắt ngực Prinzmetal. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân nghi ngờ bị đau thắt ngực Prinzmetal.

Kính áp tròng

Người đeo kính áp tròng phải lưu ý khả năng bị giảm tiết nước mắt.

Hội chứng cai thuốc

Không được ngừng điều trị bằng carvedilol đột ngột, đặc biệt là ở bệnh nhân bị bệnh tim thiếu máu cục bộ. Khuyến cáo phải giảm liều carvedilol từ từ trong thời gian khoảng 2 tuần.

Sử dụng như một tác nhân doping

Sử dụng carvedilol có thể dẫn đến kết quả dương tính khi xét nghiệm doping. Sử dụng carvedilol như một tác nhân doping có thể gây nguy hiểm cho sức khỏe.

Bệnh nhi

Không khuyến cáo sử dụng carvedilol cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do chưa có đủ dữ liệu về tính an toàn.

Bệnh nhân lớn tuổi

Bệnh nhân lớn tuổi có thể nhạy cảm hơn với carvedilol và phải được theo dõi cẩn thận hơn.

Giống như các thuốc chẹn thụ thể β khác và đặc biệt là ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành, phải ngưng dùng carvedilol từ từ.

Bệnh nhân suy thận

Việc cung cấp máu cho thận tự điều hòa được duy trì và mức lọc cầu thận không thay đổi trong quá trình điều trị mạn tính bằng carvedilol. Ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng, không cần thay đổi khuyến cáo về liều dùng carvedilol.

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định carvedilol cho bệnh nhân suy gan có biểu hiện lâm sàng. Một nghiên cứu được động học ở bệnh nhân xơ gan đã chỉ ra rằng mức độ phơi nhiễm (AUC) đối với carvedilol ở những bệnh nhân suy gan tăng gấp 6,8 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh.

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

Phụ nữ có thai

Với carvedilol, chưa có dữ liệu lâm sàng nào về trường hợp mang thai phơi nhiễm với thuốc này.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản.

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 và nhịp tim chậm) có thể xảy ra với cả thai nhi lẫn trẻ sơ sinh. Sau khi sinh, đứa trẻ có nhiều nguy cơ gặp biến chứng trên tim và phổi. Do đó, chỉ được dùng carvedilol cho phụ nữ có thai khi lợi ích cho người mẹ vượt trội hơn nguy cơ đối với thai nhi hoặc trẻ sơ sinh.

Phải ngừng điều trị với các thuốc chẹn beta 72-48 giờ trước ngày dự sinh. Nếu không thể ngừng điều trị, phải theo dõi trẻ sơ sinh trong suốt 48-72 giờ đầu sau sinh.

Phụ nữ cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật đang cho con bú đã chứng minh rằng carvedilol và/hoặc các chất chuyển hóa được tiết vào và tích lũy trong sữa mẹ ở chuột. Việc tiết carvedilol vào sữa mẹ ở người hiện chưa được nghiên cứu. Chống chỉ định carvedilol trong thời gian cho con bú. Do đó, phải ngừng cho trẻ bú mẹ khi điều trị với carvedilol.

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu trên động vật, khả năng sinh sản ở con cái bị suy giảm sau khi điều trị với carvedilol.

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

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Mức độ khác biệt về phản ứng giữa các cá thể (như hoa mắt, mệt mỏi) có thể làm thay đổi khả năng lái xe, vận hành máy móc hoặc làm việc mà không có điểm tựa an toàn. Tình trạng này đặc biệt đúng khi bắt đầu điều trị, khi tăng liều và đổi thuốc, cũng như khi uống thuốc cùng với rượu.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của carvedilol lên dược động học của các thuốc khác

Carvedilol vừa là chất nền vừa là chất ức chế của P-glycoprotein. Do đó, sinh khả dụng của các thuốc được vận chuyển bởi P-glycoprotein có thể tăng lên nếu sử dụng đồng thời với carvedilol. Ngoài ra, sinh khả dụng của carvedilol có thể bị thay đổi bởi các chất cảm ứng hay chất ức chế P-glycoprotein khác.

Digoxin

Trong một số nghiên cứu trên đối tượng thử nghiệm khỏe mạnh và bệnh nhân bị suy tim, nồng độ digoxin trong huyết thanh có thể tăng lên tới 20%. Tác động này lớn hơn đáng kể ở bệnh nhân nam so với bệnh nhân nữ. Do đó, khuyến cáo tăng cường theo dõi nồng độ digoxin trong huyết thanh khi bắt đầu điều trị, điều chỉnh liều và ngừng sử dụng carvedilol. Carvedilol không có ảnh hưởng lên digoxin dùng đường tĩnh mạch.

Ciclosporin và tacrolimus

Trong hai nghiên cứu trên bệnh nhân ghép thận và ghép tim được cho uống ciclosporin, nồng độ ciclosporin trong huyết tương tăng lên sau khi bắt đầu điều trị với carvedilol. Có vẻ như carvedilol làm tăng khả dụng của ciclosporin đường uống khoảng 10% - 20%. Để duy trì nồng độ trị liệu của ciclosporin, cần giảm trung bình 10% - 20% liều dùng ciclosporin ở những bệnh nhân này. Cơ chế của tương tác này hiện vẫn chưa rõ, nhưng có thể liên quan đến ức chế hoạt động của P-glycoprotein trong ruột.

Do nồng độ ciclosporin dao động lớn giữa các cá thể, khuyến cáo theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin sau khi bắt đầu điều trị bằng carvedilol và điều chỉnh liều ciclosporin khi cần thiết. Trong trường hợp dùng ciclosporin đường tĩnh mạch, không có tương tác với carvedilol nào được dự đoán. Cũng có bằng chứng cho thấy CYP3A4 có liên quan đến quá trình chuyển hóa carvedilol. Vì tacrolimus là chất nền của P-glycoprotein và CYP3A4, dược động học của tacrolimus cũng có thể bị ảnh hưởng bởi carvedilol thông qua các cơ chế tương tác này.

Ảnh hưởng của các thuốc và chất khác lên dược động học của carvedilol

Cả chất ức chế và chất cảm ứng của CYP2D6 và CYP2C9 đều có thể thay đổi quá trình chuyển hóa hệ thống và tiền hệ thống của carvedilol theo cách chọn lọc lập thể. Điều này có thể làm giảm hoặc tăng nồng độ của (R)- và (S)-carvedilol trong huyết tương. Đã quan sát thấy một vài trường hợp ở bệnh nhân hoặc đối tượng thử nghiệm khỏe mạnh được liệt kê dưới đây. Tuy nhiên, danh sách này không đầy đủ.

Cimetidin

Cimetidin, hydralazin và rượu có thể làm tăng khả dụng toàn thân của carvedilol vì các chất này làm giảm chuyển hóa carvedilol qua gan bằng cách ức chế các enzym. Do đó, khuyến cáo theo dõi cẩn thận bệnh nhân trong trường hợp sử dụng đồng thời với các chất này.

Rifampicin

Trong một nghiên cứu trên 12 đối tượng thử nghiệm khỏe mạnh, khả dụng của carvedilol khi dùng chung với rifampicin giảm khoảng 60% và tác dụng của carvedilol đối với huyết áp tâm thu cũng giảm. Cơ chế của tương tác này hiện vẫn chưa rõ, nhưng có thể là do sự cảm ứng của P-glycoprotein trong ruột bởi rifampicin. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ sự chẹn β ở bệnh nhân được điều trị đồng thời với carvedilol và rifampicin.

Amiodaron

Một nghiên cứu *in vitro* trên tế bào microsom gan người cho thấy amiodaron và desethylamiodaron ức chế quá trình oxy hóa của (R)-carvedilol và (S)-carvedilol. Nồng độ đáy của (S)-carvedilol tăng đáng kể, gấp 2,2 lần, ở bệnh nhân bị suy tim dùng carvedilol và amiodaron đồng thời khi so với bệnh nhân chỉ dùng carvedilol đơn trị liệu. Tác động lên (S)-carvedilol được cho là do desethylamiodaron, một chất chuyển hóa của amiodaron, có khả năng ức chế mạnh của CYP2C9. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ sự chẹn β ở bệnh nhân được điều trị đồng thời với carvedilol và amiodaron.

Fluoxetin và paroxetin

Trong một nghiên cứu chéo, ngẫu nhiên trên 10 bệnh nhân suy tim, sử dụng đồng thời carvedilol và fluoxetin, một chất ức chế mạnh của CYP2D6, đã dẫn đến ức chế chuyển hóa carvedilol chọn lọc lập thể, với AUC trung bình của đồng phân quang học (R) tăng 77% và AUC của đồng phân quang học (S) tăng có ý nghĩa thống kê là 35% so với nhóm dùng giả dược. Tuy nhiên, không có khác biệt nào về tác dụng phụ, huyết áp hoặc nhịp tim được ghi nhận giữa các nhóm điều trị. Tác dụng của paroxetin liều đơn, chất ức chế CYP2D6 mạnh lên dược động học của carvedilol đã được nghiên cứu trên 12 đối tượng thử nghiệm khỏe mạnh sau khi uống một liều duy nhất. Mặc dù khả dụng của (R)- và (S)-carvedilol tăng đáng kể, không quan sát thấy có ảnh hưởng lâm sàng nào ở các đối tượng thử nghiệm khỏe mạnh này.

Rượu

Sử dụng rượu đồng thời có thể ảnh hưởng đến tác dụng hạ huyết áp của carvedilol và gây ra nhiều phản ứng có hại. Sử dụng rượu đã được chứng minh là có tác dụng hạ huyết áp cấp tính. Điều này có thể làm trầm trọng thêm tình trạng giảm huyết áp do carvedilol gây ra. Vì carvedilol khó tan trong nước nhưng lại tan nhiều trong ethanol nên hiện diện của rượu có thể ảnh hưởng đến tốc độ và/hoặc mức độ hấp thu carvedilol ở ruột do làm tăng độ tan của thuốc. Ngoài ra, đã chứng minh rằng carvedilol được chuyển hóa một phần bởi CYP2E1, một enzym mà được biết là rượu có thể vừa cảm ứng vừa ức chế enzym này.

Nước ép bưởi

Uống một lượng duy nhất 300 ml nước ép bưởi làm tăng AUC của carvedilol gấp 1,2 lần so với nước. Mặc dù mối liên quan lâm sàng của quan sát này chưa rõ ràng, bệnh nhân nên tránh uống nước ép bưởi ít nhất cho đến khi xác định được mối quan hệ liều-dùng-đáp ứng ổn định.

Tương tác dược lực học

Insulin hoặc thuốc điều trị đái tháo đường đường uống

Thuốc chẹn thụ thể β có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của insulin và thuốc hạ đường huyết đường uống. Các dấu hiệu hạ đường huyết có thể bị che lấp hoặc giảm bớt (đặc biệt là nhịp tim nhanh). Do đó, khuyến cáo theo dõi đường huyết thường xuyên ở bệnh nhân sử dụng insulin hoặc thuốc điều trị đái tháo đường đường uống.

Thuốc làm giảm catecholamin

Bệnh nhân sử dụng thuốc có đặc tính chẹn β và thuốc có thể làm giảm catecholamin (ví dụ: reserpin và thuốc ức chế MAO) phải được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu hạ huyết áp và/hoặc nhịp tim chậm nghiêm trọng.

Digoxin

Sử dụng kết hợp thuốc chẹn thụ thể β và digoxin có thể kéo dài thêm quá trình dẫn truyền nhĩ thất (AV).

Thuốc chẹn kênh canxi loại verapamil hoặc diltiazem, amiodaron hoặc thuốc chống loạn nhịp khác

Khi kết hợp carvedilol và thuốc đối kháng canxi đường uống loại verapamil hoặc diltiazem hoặc thuốc chống loạn nhịp khác như amiodaron, nguy cơ rối loạn dẫn truyền AV có thể tăng lên. Một số trường hợp cá biệt bị rối loạn dẫn truyền (hiếm khi rối loạn huyết động) đã được quan sát thấy khi dùng đồng thời carvedilol và diltiazem. Tương tự như các thuốc có đặc tính chẹn β khác, nếu phải sử dụng carvedilol chung với các thuốc chẹn kênh canxi loại verapamil hoặc diltiazem, amiodaron hoặc thuốc chống loạn nhịp khác, cần theo dõi huyết áp, nhịp tim và điện tâm đồ (ECG).

Clonidin

Sử dụng đồng thời clonidin, reserpin, guanethidin, methyl dopa hoặc guanfacin với thuốc chẹn thụ thể β có thể tăng tác dụng hạ huyết áp và nhịp tim. Khi kết thúc điều trị đồng thời bằng thuốc chẹn thụ thể β và clonidin, trước tiên phải ngừng thuốc chẹn thụ thể β . Có thể ngừng điều trị với clonidin vài ngày sau đó bằng cách giảm dần liều dùng.

Thuốc hạ huyết áp

Cũng như các thuốc có hoạt tính chẹn β khác, carvedilol có thể tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác (ví dụ: thuốc chẹn thụ thể α_1) và của các thuốc có thể gây nhược trương không mong muốn (như barbiturat, phenothiazin, thuốc chống trầm 3 vòng, thuốc giãn mạch và rượu).

Thuốc gây mê

Trong quá trình gây mê, hiệu ứng cơ bóp cơ tim âm tính và tăng huyết áp hiệp đồng của carvedilol và một số thuốc gây mê và thuốc gây nghiện có thể xảy ra.

Do đó, khuyến cáo phải theo dõi cẩn thận các dấu hiệu sinh tồn.

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)

Sử dụng đồng thời thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) và các thuốc chẹn thụ thể β có thể làm tăng huyết áp và giảm khả năng kiểm soát huyết áp.

Thuốc giãn phế quản chủ vận β

Thuốc chẹn thụ thể β không chọn lọc trên tim đối kháng với tác dụng giãn phế quản của thuốc giãn phế quản chủ vận β . Khuyến cáo theo dõi cẩn thận các bệnh nhân này.

Tương kỵ

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 CỦA THUỐC

(a) Tóm tắt hồ sơ an toàn

Ngoại trừ tình trạng chóng mặt, rối loạn thị giác, nhịp tim chậm và suy tim tăng, thì tần suất của các tác dụng không mong muốn không phụ thuộc vào liều dùng.

(b) Danh sách các tác dụng không mong muốn

Nguy cơ gặp phải hầu hết các tác dụng không mong muốn liên quan đến carvedilol là tương đương nhau đối với tất cả chỉ định.

Các trường hợp ngoại lệ được mô tả ở tiểu mục (c).

Các tần suất sau đây dùng để đánh giá tác dụng không mong muốn:

- Rất thường gặp ($\geq 1/10$)
- Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)
- Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)
- Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)
- Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)
- Chưa rõ (không thể xác định từ dữ liệu có sẵn)

Bảng 1 tóm tắt các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo đối với carvedilol trong các nghiên cứu quan trọng về các chỉ định sau: suy tim mạn tính, rối loạn chức năng thất trái sau cơn nhồi máu cơ tim cấp tính, tăng huyết áp và điều trị dài hạn đau thất ngực mạn tính.

Bảng 1: Tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu lâm sàng

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm khuẩn và kí sinh	Viêm phế quản	Thường gặp
	Viêm phổi	Thường gặp
	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên	Thường gặp
	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	Thường gặp
Rối loạn máu và hệ 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 máu	Thường gặp
	Khó kiểm soát lượng đường trong máu (tăng đường huyết, hạ đường huyết) ở bệnh nhân đái tháo đường	Thường gặp
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm, tâm trạng chán nản	Thường gặp
	Rối loạn giấc ngủ	Ít gặp
	Ác mộng	Ít gặp
	Áo giác	Ít gặp
	Lú lẫn	Ít gặp
	Loạn thần	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt	Rất thường gặp
	Đau đầu	Rất thường gặp
	Tiền ngất, ngất	Thường gặp
	Dị cảm	Ít gặp
Rối loạn về mắt	Rối loạn thị giác	Thường gặp
	Giảm tiết nước mắt (khô mắt)	Thường gặp
	Kích ứng mắt	Thường gặp
Rối loạn tim	Suy tim	Rất thường gặp
	Nhịp tim chậm	Thường gặp
	Tăng thể tích máu	Thường gặp
	Ứ dịch	Thường gặp
	Block nhĩ thất	Ít gặp
	Cơn đau thất ngực	Ít gặp
Rối loạn mạch máu	Hạ huyết áp	Rất thường gặp
	Hạ huyết áp tư thế đứng	Thường gặp

	Rối loạn tuần hoàn ngoại biên (chân tay lạnh, bệnh động mạch ngoại biên, làm trầm trọng thêm chứng khập khiễng cách hồi và hội chứng Raynaud)	Thường gặp
	Tăng huyết áp	Thường gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Chứng khó thở	Thường gặp
	Phù phổi	Thường gặp
	Hen suyễn ở bệnh nhân dễ mắc bệnh	Thường gặp
	Nghẹt mũi	Hiếm gặp
Rối loạn đường tiêu hóa	Buồn nôn	Thường gặp
	Tiêu chảy	Thường gặp
	Nôn mửa	Thường gặp
	Chứng khó tiêu	Thường gặp
	Đau bụng	Thường gặp
	Táo bón	Ít gặp
	Khô miệng	Hiếm gặp
Rối loạn gan mật	Tăng alanin aminotransferase (ALAT), aspartat aminotransferase (ASAT) và gamma-glutamyltransferase (GGT)	Rất hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Phản ứng da (ví dụ: phát ban dị ứng, viêm da, nổi mề đay, ngứa, tổn thương da giống vẩy nến và liken phẳng)	Ít gặp
	Phản ứng da nghiêm trọng (ví dụ: hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc)	Chưa biết
	Rụng tóc	Chưa biết
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau ở các chi	Thường gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Suy thận và chức năng thận bất thường ở bệnh nhân bị bệnh mạch máu toàn thể và hoặc/suy giảm chức năng thận	Thường gặp
	Rối loạn tiểu tiện	Thường gặp
	Tiểu không tự chủ ở phụ nữ	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rối loạn cương dương	Ít gặp
Rối loạn chung và tình trạng nơi dùng thuốc	Suy nhược (mệt mỏi)	Rất thường gặp
	Đau	Thường gặp
	Phù nề	Thường gặp

(c) Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Chóng mặt, ngất, đau đầu và suy nhược thường nhẹ và thường xảy ra hơn lúc bắt đầu điều trị. Ở bệnh nhân suy tim (sung huyết), tình trạng suy tim và ứ dịch trầm trọng hơn có thể xảy ra trong quá trình tăng liều carvedilol.

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

Suy giảm chức năng thận có hồi phục đã được quan sát thấy ở bệnh nhân suy tim mạn tính và huyết áp thấp, bệnh tim thiếu máu cục bộ và bệnh mạch máu toàn thể và/hoặc suy thận trong quá trình điều trị bằng carvedilol.

Thuốc chẹn beta có thể khiến bệnh đái tháo đường tiềm ẩn biểu hiện, làm nặng hơn bệnh đái tháo đường đã biểu hiện và làm suy giảm khả năng điều hòa đường huyết.

Ở phụ nữ, carvedilol có thể gây ra chứng tiểu không tự chủ và tình trạng này sẽ hết khi ngừng thuốc.

Báo cáo tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ sau khi lưu hành là quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên 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

Triệu chứng quá liều

Quá liều có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng, nhịp tim chậm, suy tim, sốc tim và ngừng tim. Ngoài ra, có thể xảy ra các vấn đề về hô hấp, co thắt phế quản, nôn, suy giảm ý thức và động kinh toàn thể.

Xử trí

Bên cạnh các biện pháp điều trị chung, phải theo dõi và điều chỉnh các dấu hiệu sinh tồn, nếu cần thiết thì thực hiện trong điều kiện chăm sóc đặc biệt, và có thể cần thở máy trong một số trường hợp nhất định.

Có thể làm giảm hấp thu ở đường tiêu hóa bằng cách rửa dạ dày, sử dụng than hoạt tính và dùng thuốc nhuận tràng.

Phải đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa.

Có các thuốc giải độc sau:

- *Đối với nhịp tim chậm:*

Atropin tiêm tĩnh mạch với liều 0,5 mg - 2 mg; phải tiến hành liệu pháp đặt máy tạo nhịp tim trong trường hợp nhịp tim chậm kháng trị.

- *Đối với hạ huyết áp hoặc sốc:*

Các chất thay thế huyết tương và, nếu có thể, các thuốc cường giao cảm.

Hoạt tính chẹn β của carvedilol có thể giảm phụ thuộc vào liều bằng cách truyền tĩnh mạch chậm các thuốc cường giao cảm, như isoprenaline, dobutamine, orciprenaline hoặc adrenalin với liều được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể. Nếu cần hiệu ứng co bóp cơ tim dương tính, có thể cân nhắc sử dụng thuốc ức chế phosphodiesterase, như milrinone. Nếu cần thiết, có thể dùng glucagon (tiêm tĩnh mạch liều từ 1 - 10 mg), sau đó nếu cần có thể truyền liên tục từ 2 - 5 mg/giờ.

Khi tình trạng ngộ độc có biểu hiện chủ yếu là giãn mạch ngoại biên, sẽ cần thiết sử dụng norfenefrin hoặc noradrenalin trong khi liên tục theo dõi hệ tuần hoàn.

Trong trường hợp co thắt phế quản, phải dùng thuốc cường giao cảm beta (dưới dạng khí dung hoặc qua đường tĩnh mạch nếu hiệu quả không đủ) hoặc aminophyllin tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chậm.

Khi trường hợp động kinh, khuyến cáo tiêm tĩnh mạch chậm diazepam hoặc clonazepam.

Thông tin quan trọng:

Trong trường hợp ngộ độc nặng kèm theo triệu chứng sốc, phải tiếp tục điều trị bằng thuốc giải độc trong thời gian đủ dài vì có thể kéo dài thời gian bán thải và phân bố lại carvedilol từ các khoang sâu hơn. Thời gian điều trị bằng thuốc giải độc phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của tình trạng quá liều. Do đó, cần phải thực hiện các biện pháp xử trí cho đến khi bệnh nhân ổn định.

Carvedilol không bị đào thải trong quá trình thẩm phân do được chất không bị thẩm phân, có thể do mức độ liên kết với protein cao.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn alpha và beta

Mã ATC: C07AG02

Cơ chế tác dụng

Carvedilol là chất chẹn beta không chọn lọc có đặc tính gây giãn mạch, do đó làm giảm sức cản mạch máu ngoại biên. Đặc tính giãn mạch chủ yếu do chẹn chọn lọc thụ thể α_1 . Carvedilol không có hoạt tính giao cảm nội tại và có đặc tính ổn định màng.

Carvedilol có đặc tính chống oxy hóa và có thể ức chế tác dụng của các gốc oxy tự do. Đặc tính chống oxy hóa của carvedilol và các chất chuyển hóa đã được chứng minh qua các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* trên động vật và qua các nghiên cứu *in vitro* trên nhiều loại tế bào người, cũng như trong các nghiên cứu lâm sàng.

Hoạt tính chẹn thụ thể beta-adrenergic của carvedilol là không chọn lọc đối với thụ thể β_1 và β_2 adrenergic và được cho là do đồng phân đối quang (S)-(-).

Carvedilol ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron thông qua hoạt tính chẹn beta. Do đó, quá trình giải phóng renin giảm xuống.

Tỷ lệ HDL/LDL của lipoprotein mật độ cao (HDL) và lipoprotein mật độ thấp (LDL) không bị ảnh hưởng bởi carvedilol.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống viên nang carvedilol 25 mg ở đối tượng khỏe mạnh, carvedilol được hấp thu nhanh sau khoảng 1½ giờ (t_{max}), đạt nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) là 21 mg/L. Carvedilol dùng đường uống trải qua quá trình chuyển hóa lần đầu mạnh mẽ, dẫn đến sinh khả dụng tuyệt đối đạt khoảng 25% ở nam giới khỏe mạnh. Carvedilol là hỗn hợp racemic. Đồng phân quang học (S)-(-) dường như được chuyển hóa nhanh hơn có sinh khả dụng đường uống tuyệt đối là 15% so với đồng phân quang học (R)(+) có sinh khả dụng đường uống tuyệt đối là 31%. Nồng độ tối đa trong huyết tương của (R)-carvedilol gần gấp đôi nồng độ của (S)-carvedilol.

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh carvedilol là chất nền của chất vận chuyển P-glycoprotein trong ruột. Vai trò của P-glycoprotein trong quá trình phân bố carvedilol cũng được xác nhận trên *in vivo* ở đối tượng khỏe mạnh.

Phân bố

Carvedilol có tính thân dầu cao với tỷ lệ liên kết với protein khoảng 95%. Thể tích phân bố từ 1,5-2 L/kg. Thể tích phân bố ở bệnh nhân xơ gan thì cao hơn.

Chuyển hóa

Ở người, carvedilol được chuyển hóa gần như hoàn toàn bởi quá trình oxy hóa và liên hợp ở gan thành nhiều chất chuyển hóa, sau đó được bài tiết chủ yếu qua mật. Chu trình gan ruột đã được chứng minh ở động vật.

Ba chất chuyển hóa có hoạt tính với đặc tính chẹn beta là kết quả của quá trình khử methyl và hydroxyl hóa tại vòng phenol. Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh rằng hoạt tính chẹn beta của chất chuyển hóa 4'-hydroxyphenol mạnh hơn khoảng 13 lần so với carvedilol. Ba chất chuyển hóa có hoạt tính chỉ có tác động giãn mạch yếu so với carvedilol. Ở người, nồng độ của ba chất chuyển hóa có hoạt tính này thấp hơn 10 lần so với chất ban đầu. Hai trong số các chất chuyển hóa hydroxycarbazol của carvedilol là chất chống oxy hóa rất mạnh, gấp 30-80 lần so với carvedilol.

Ở người chuyển hóa chậm, tác dụng giãn mạch có thể mạnh hơn.

Các nghiên cứu dược động học ở người đã chỉ ra rằng quá trình oxy hóa của carvedilol là chọn lọc lập thể. Kết quả của một nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng các isoenzym cytochrom P450, bao gồm CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 và CYP1A2, có thể tham gia vào quá trình oxy hóa và hydroxyl hóa.

Các nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh đã cho thấy đồng phân quang học (R) được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6, và đồng phân quang học (S) được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6 và CYP2C9.

Đa hình di truyền

Kết quả từ các nghiên cứu dược động học ở người đã chứng minh rằng CYP2D6 đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa của (R)-carvedilol và (S)-carvedilol. Vì vậy, nồng độ của

(R)-carvedilol và (S)-carvedilol trong huyết tương tăng lên ở người chuyển hóa chậm. Các kết quả này không nhất quán về tầm quan trọng về mặt lâm sàng.

Thải trừ

Sau khi uống một liều duy nhất 50 mg carvedilol, khoảng 60% liều dùng được tiết vào mật và thải trừ qua phân trong vòng 11 ngày dưới dạng chất chuyển hóa. Sau khi uống một liều duy nhất, chỉ có khoảng 16% được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng carvedilol và chất chuyển hóa. Có ít hơn 2% chất này được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Sau khi truyền tĩnh mạch 12,5 mg carvedilol, độ thanh thải huyết tương ở các người tình nguyện khỏe mạnh là khoảng 600 mL/phút và thời gian bán thải là khoảng 2,5 giờ.

Thời gian bán thải của viên nang 50 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh tương tự là 6,5 giờ, cũng tương ứng với thời gian bán thải hấp thu của viên nang. Sau khi uống, độ thanh thải của (S)-carvedilol ra khỏi toàn bộ cơ thể xấp xỉ gấp đôi so với (R)-carvedilol.

Tuyến tính/Không tuyến tính

Có mối liên hệ tuyến tính giữa liều dùng và nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}).

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Một nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân xơ gan cho thấy khả dụng toàn thân (AUC) của carvedilol ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan cao hơn 6,8 lần so với người khỏe mạnh. Do đó, chống chỉ định carvedilol cho bệnh nhân có biểu hiện suy gan trên lâm sàng.

Bệnh nhân suy thận

Giá trị AUC, thời gian bán thải và nồng độ tối đa trong huyết tương thay đổi không đáng kể ở bệnh nhân bị tăng huyết áp và suy thận. Quá trình thải trừ của hoạt chất dưới dạng không đổi qua thận giảm ở bệnh nhân suy thận; tuy nhiên, thay đổi về thông số là rất nhỏ.

Quá trình tự điều hòa của tưới máu thận và mức lọc cầu thận không thay đổi trong khi điều trị dài hạn với carvedilol. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng. Carvedilol không được đào thải qua thẩm phân vì thuốc không thể qua màng thẩm phân, có thể là do mức độ liên kết cao với protein huyết tương.

Bệnh nhân suy tim

Trong một nghiên cứu ở 24 bệnh nhân Nhật Bản bị suy tim, độ thanh thải của (R)-carvedilol và (S)-carvedilol thấp hơn đáng kể so với dự đoán ban đầu từ dữ liệu thu được từ các đối tượng khỏe mạnh. Các kết quả này cho thấy suy tim làm thay đổi đáng kể dược động học (R)-carvedilol và (S)-carvedilol.

Bệnh nhi

Các nghiên cứu ở trẻ em và thanh thiếu niên đã cho thấy độ thanh thải theo cân nặng cao hơn đáng kể so với người lớn.

Bệnh nhân lớn tuổi

Dược động học của carvedilol ở bệnh nhân tăng huyết áp không bị ảnh hưởng đáng kể bởi tuổi tác. Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân lớn tuổi bị tăng huyết áp, các tác dụng không mong muốn không khác biệt so với bệnh nhân trẻ tuổi. Trong một nghiên cứu khác trên bệnh nhân lớn tuổi mắc bệnh tim mạch vành, không có khác biệt nào được tìm thấy liên quan đến các tác dụng không mong muốn được báo cáo so với bệnh nhân trẻ tuổi. Do đó, không cần chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân lớn tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ $\times$ 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên bao bì.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC: Nhà sản xuất

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC
Sân xuất tại Đức, bởi: **ARTESAN PHARMA GmbH & Co. KG**
Địa chỉ: Wendlandstraße 1, 29439 Lüchow, Đức.
Đại diện cơ sở đăng ký thuốc
(Ký tên và đóng dấu)



Họ tên: **Philip Graf**
Chức danh: Regulatory Affairs Manager
DENK PHARMA GmbH & Co. KG