

SPECIAL COLOR
CR 3006
TEXT CYAN

R Prescription Drug

SuncardiVas 12.5
Carvedilol Tablets 12.5 mg

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN PRODUCT SPEC: MANUFACTURER
READ THE INSTRUCTION CAREFULLY BEFORE USE.

Manufactured in India by:

SUN
pharmaceutical
Ind. Ltd.

Survey No.214, Plot No.20,
G.I.A., Phase II, Piplani,
Silvassa - 396230, U.T. of
Dadra & Nagar Haveli, INDIA

Each film coated tablet contains:
Carvedilol BP 12.5 mg
Dosage: As directed by the
Physician
Indication, contra-indication, dosage
and further information: Please refer
the package insert for details
DO NOT EXCEED PRESCRIBED DOSAGE

Rx. Thuốc bán theo đơn

SuncardiVas 12.5
Viên nén bao phim Carvedilol 12.5 mg

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

TIÊU CHUẨN NSX

Sản xuất tại Ấn độ bởi:

SUN
pharmaceutical
Ind. Ltd.

Mỗi viên nén bao phim chứa:
Carvedilol BP 12.5 mg
Liều dùng: Theo hướng dẫn
của thầy thuốc.

Bảo quản nơi khô ráo, dưới
30°C, tránh ánh sáng.

LƯU Ý: Thuốc chỉ bán theo
đơn của Bác sĩ

KHÔNG ĐƯỢC QUÁ LƯU CHỈ ĐỊNH
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ
định, và các thông tin khác.
Vui lòng xem hướng dẫn sử dụng



819 011 271010694

Final Size: 127 x 53 x 44 mm

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 05/07/2013

SuncardiVas 12.5
10 Strips of 10 Tablets each

PSSB 0000

VIETNAM

SuncardiVas 12.5
Hộp 10 vỉ x 10 viên



Chị NK:

Lee



127 mm

44 mm

558/82F



[Handwritten signature]



Back ground: Light Orange
Logo + Text: CR 3066

Batch No./ Số lô SX:
Mfg. Date/ NSX: dd/mm/yyyy
Exp. Date/ HD: dd/mm/yyyy

Batch No./ Số lô SX:
Mfg. Date/ NSX: dd/mm/yyyy
Exp. Date/ HD: dd/mm/yyyy

Batch No./ Số lô SX:
Mfg. Date/ NSX: dd/mm/yyyy
Exp. Date/ HD: dd/mm/yyyy

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
(SUNCARDIVAS)
VIÊN NÉN CARVEDILOL

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim Suncardivas 6,25 chứa:

Hoạt chất: Carvedilol BP 6,25mg

Tá dược: Lactose monohydrat, Cellulose vi tinh thể, Natri lauryl sulphat, Povidone K-30, Bột talc tinh khiết, Magnesi stearat, Colloidal anhydrous silica, Crospovidone, Hypromellose E-5 premium, Titanium dioxide, Quinoline yellow lake, Macrogol 6000 (Flakes form).

Mỗi viên nén bao phim Suncardivas 12,5 chứa:

Hoạt chất: Carvedilol BP 12,5mg

Tá dược: Lactose monohydrate, Cellulose vi tinh thể, Natri lauryl sulphat, Povidone K-30, Bột talc tinh khiết, Magnesi stearat, Colloidal anhydrous silica, Crospovidone, Hypromellose 2910 E-5 premium, Hypromellose (Methocel E-15 LV M premium), Titanium dioxide, Macrogol 6000 (Flakes form).

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:

Suncardivas 6,25: Hộp 5 vỉ x 10 viên

Suncardivas 12,5: Hộp 10 vỉ x 10 viên

CHỈ ĐỊNH:

1. Suy tim sung huyết
2. Tăng huyết áp

Suncardivas được chỉ định trong điều trị suy tim mức độ nhẹ đến trung bình do bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ hoặc bệnh cơ tim, thường dùng kèm với digitalis, các thuốc lợi tiểu và các thuốc ức chế ACE. Suncardivas có thể được sử dụng ở những bệnh nhân không dung nạp với thuốc ức chế ACE, những bệnh nhân không được điều trị bằng digitalis, hydralazin hay nitrat.

Suncardivas cũng được chỉ định trong điều trị cao huyết áp cần dùng thuốc. Suncardivas có thể được dùng đơn thuần hoặc kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt là các thuốc lợi tiểu thuộc nhóm thiazide.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Suy tim sung huyết

Liều dùng phải được chỉnh theo từng bệnh nhân và được theo dõi sát sao bởi bác sĩ điều trị trong khi tăng liều. Trước khi bắt đầu điều trị với Suncardivas, liều dùng của digitalis, các thuốc lợi tiểu và các thuốc ức chế ACE nên được ổn định.

Liều khởi đầu được khuyến dùng của viên Suncardivas là 3,125 mg, 2 lần/ngày trong 2 tuần. Nếu liều này được dung nạp có thể tăng liều lên 6,25 mg, 2 lần/ngày. Liều dùng sau đó sẽ được tăng gấp đôi mỗi hai tuần lên mức cao nhất bệnh nhân có thể dung nạp. Lúc khởi đầu của mỗi liều mới, bệnh nhân phải được quan sát những dấu hiệu chóng mặt hoặc choáng váng trong một giờ.

Suncardivas nên dùng chung với thức ăn để làm chậm tốc độ hấp thu thuốc và làm giảm tỷ lệ có hạ huyết áp thể đứng. Triệu chứng suy tim nặng hơn hoặc thoáng qua có thể được điều trị với việc tăng liều các thuốc lợi tiểu mặc dù đôi khi nó là cần thiết để giảm liều Suncardivas hoặc tạm thời ngưng sử dụng.

Liều dùng của viên Suncardivas không được tăng cho tới khi các triệu chứng suy tim trở nên xấu đi hoặc tình trạng dẫn mạch đã ổn định.

Cao huyết áp:

Liều dùng tùy từng bệnh nhân. Liều khởi đầu được khuyến dùng là 6,25 mg, 2 lần/ngày. Nếu liều này dung nạp được, đo huyết áp tâm thu khoảng 1 giờ sau dùng thuốc như hướng dẫn chuẩn liều, liều này nên được duy trì trong 7-14 ngày, và sau đó tăng đến 12,5 mg, 2 lần/ngày nếu cần thiết. Liều này cũng nên được duy trì trong 7-14 ngày và có thể sau đó được chỉnh tăng lên 25 mg 2 lần/ngày nếu dung nạp và cần thiết. Tác dụng hạ áp đầy đủ xảy ra trong vòng 7-14 ngày. Tổng liều hàng ngày không nên vượt

quá 50 mg. Suncardivas nên được dùng chung với thức ăn để làm chậm tốc độ hấp thu và giảm tỷ lệ có hạ huyết áp thể đứng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định viên Carvedilol trên các bệnh nhân có hen phế quản (2 trường hợp tử vong vì hen đã được báo cáo trên các bệnh nhân dùng liều duy nhất viên Carvedilol) hoặc các tình trạng co thắt phế quản liên quan, block nhĩ thất độ II hoặc III, hội chứng xoang do bệnh hoặc chậm nhịp nặng (trừ khi có đặt máy tạo nhịp vĩnh viễn), hoặc trên các bệnh nhân bị sốc tim hoặc những bệnh nhân có suy tim mất bù cần phải điều trị bằng thuốc tăng co bóp cơ tim bằng truyền tĩnh mạch liên tục. Các bệnh nhân này trước tiên nên ngừng điều trị qua đường truyền tĩnh mạch trước khi khởi đầu điều trị Carvedilol.

Sử dụng trên bệnh nhân giảm chức năng gan: Viên carvedilol không nên dùng trên các bệnh nhân có tổn thương chức năng gan nặng.

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

CẢNH BÁO

Ngừng điều trị viên Carvedilol: Các bệnh nhân có bệnh động mạch vành, những người đang được điều trị bằng viên Carvedilol nên được khuyên tránh ngừng điều trị đột ngột. Tình trạng nặng thêm của cơn đau thắt ngực, tái phát nhồi máu cơ tim và rối loạn nhịp thất đã được báo cáo trên các bệnh nhân đau ngực sau khi ngưng điều trị đột ngột các thuốc chẹn beta. Hai biến chứng này có thể xảy ra có hoặc không kèm tình trạng nặng lên của cơn đau thắt ngực. Giống như các thuốc chẹn beta khác, khi có kế hoạch ngừng dùng Carvedilol, các bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận và được khuyên hạn chế hoạt động đến mức tối thiểu. Viên Carvedilol nên được ngừng trong vòng 1-2 tuần bất cứ lúc nào có thể. Nếu tình trạng đau ngực diễn tiến xấu đi hoặc thiếu năng mạch vành tiến triển thì nên dùng ngay trở lại viên Carvedilol, ít nhất là tạm thời. Vì bệnh động mạch vành là thường gặp và có thể không được nhận ra nên phải thận trọng không được ngừng ngay viên Carvedilol khi điều trị trên các bệnh nhân chỉ có cao huyết áp hoặc suy tim.

Bệnh động mạch ngoại biên: Các thuốc chẹn beta có thể làm lắng đọng hoặc làm nặng thêm các triệu chứng của thiếu năng động mạch trên các bệnh nhân mắc bệnh mạch máu ngoại biên. Nên thận trọng kê toa trên các bệnh nhân này.

Gây mê và đại phẫu: Nếu phải điều trị bằng Carvedilol liên tục trước và sau khi phẫu thuật thì phải đặc biệt thận trọng khi dùng các thuốc gây mê làm ức chế chức năng cơ tim như là dùng cyclopropane và trichloroethylene.

Tiểu đường và hạ đường huyết: Nhìn chung, các thuốc chẹn beta có thể che lấp một số biểu hiện của hạ đường huyết, đặc biệt là triệu chứng tim đập nhanh. Các thuốc chẹn beta không chọn lọc có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết do insulin và có thể làm chậm sự hồi phục của nồng độ đường trong huyết thanh. Các bệnh nhân có triệu chứng hạ đường huyết tự phát hoặc các bệnh nhân tiểu đường đang dùng insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết uống nên được theo dõi thận trọng các khả năng này. Trên các bệnh nhân suy tim sung huyết, có nguy cơ làm nặng thêm tình trạng hạ đường huyết.

Nhiễm độc tuyến giáp: Các thuốc chẹn giao cảm beta có thể che lấp các dấu hiệu lâm sàng của tình trạng cường giáp như triệu chứng tim đập nhanh. Ngừng đột ngột các thuốc chẹn beta có thể xảy ra kèm sau là triệu chứng nặng lên của cường giáp hoặc có thể khởi phát cơn giáp trạng.

THẬN TRỌNG

Nhìn chung: Trong các nghiên cứu lâm sàng, viên Carvedilol gây ra triệu chứng tim đập chậm khoảng 2% các bệnh nhân cao huyết áp, 9% bệnh nhân suy tim sung huyết và 6,5% các bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim có rối loạn chức năng thất trái. Nếu nhịp tim giảm xuống dưới 55 lần/phút thì nên giảm liều Carvedilol.

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân suy tim mức độ nhẹ đến trung bình, tình trạng hạ huyết áp và hạ huyết áp thể đứng xảy ra ở 9,7% và ngắt xảy ra ở 3,4% các bệnh nhân dùng Carvedilol so với lần lượt 3,6% và 2,5% các bệnh nhân dùng giả dược. Nguy cơ của các biến cố này cao nhất trong 30 ngày đầu sau liều đầu tiên, tương ứng với thời gian chuẩn liều tăng lên và là một nguyên nhân của ngừng điều trị trong 0,7% các bệnh nhân dùng Carvedilol, so với 0,4% bệnh nhân dùng giả dược. Trong một nghiên cứu lâu dài có kiểm chứng với giả dược trên bệnh nhân suy tim sung huyết nặng (COPERNICUS), tình trạng hạ huyết áp và hạ huyết áp thể đứng xảy ra ở 15,1% và ngắt ở 2,9% bệnh nhân suy tim sung huyết có dùng viên Carvedilol so với lần lượt 8,7% và 2,3% bệnh nhân dùng giả dược. Các biến cố này là nguyên nhân ngừng điều trị trong 1,1% bệnh nhân dùng viên Carvedilol, so với 0,8% bệnh nhân dùng giả dược.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG KHÁC CỦA TƯƠNG TÁC

Tương tác dược động học của thuốc: Vì Carvedilol bị chuyển hóa chủ yếu do quá trình oxy hóa nên quá trình chuyển hóa và dược động học của Carvedilol có thể bị ảnh hưởng do cảm ứng hoặc ức chế các enzyme cytochrome P450.

Rifampin: Trong một nghiên cứu dược động học trên 8 nam giới khỏe mạnh, rifampin (600 mg/ngày trong 12 ngày) làm giảm AUC và Cmax của Carvedilol khoảng 70%.

Cimetidine: Trong một nghiên cứu dược động học trên 10 nam giới khỏe mạnh, cimetidine (1000 mg/ngày) làm tăng AUC ở trạng thái ổn định của Carvedilol khoảng 30% và không thay đổi nào trên Cmax.

Glyburide: Trên 12 người khỏe mạnh, dùng kết hợp Carvedilol (25 mg, 1 lần/ngày) và liều đơn glyburide không gây ra tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng phức hợp này.

Hydrochlorothiazide: Một liều duy nhất uống Carvedilol 25 mg không làm thay đổi dược động học của một liều duy nhất hydrochlorothiazide 25 mg trên 12 bệnh nhân cao huyết áp. Giống như vậy, hydrochlorothiazide không có tác động nào trên dược động học của Carvedilol.

Torsemide: Trong một nghiên cứu trên 12 người khỏe mạnh, kết hợp uống cùng lúc Carvedilol 25 mg, 1 lần/ngày và torsemide 5 mg, 1 lần/ngày trong 5 ngày không dẫn đến sự khác biệt có ý nghĩa nào về dược động học của chúng khi so với dùng các thuốc này đơn thuần.

Warfarin: Carvedilol (12,5 mg, 2 lần/ngày) không gây ảnh hưởng lên tỉ số thời gian prothrombin trạng thái ổn định và không thay đổi dược động học của R(+)- và S(-)-warfarin sau khi dùng cùng lúc với warfarin trên 09 người tình nguyện khỏe mạnh.

Các chất ức chế CYP 2D6; các chất chuyển hóa kém của debrisoquin: Sự tương tác của Carvedilol với các chất ức chế mạnh CYP 2D6 (như quinidine, fluoxetine, paroxetine, và propafenone) không được nghiên cứu, nhưng các thuốc này sẽ làm tăng nồng độ trong máu của chất đồng phân đối quang R(+) của Carvedilol. Các phân tích hồi quy về các tác dụng phụ trong các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy rằng những người chuyển hóa 2D6 kém có tỉ lệ cao bị chóng mặt trong giai đoạn chỉnh liều, chủ yếu là do tác dụng dẫn mạch của nồng độ cao các chất đồng phân đối quang R(+) chẹn alpha.

Các chất làm giảm catecholamine: Các bệnh nhân dùng cả hai các chất chẹn beta và các thuốc có thể làm giảm catecholamine (như reserpin và chất ức chế monoamine oxidase) nên được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu tụt huyết áp và/hoặc triệu chứng tim đập chậm nặng.

Clonidine: Dùng cùng lúc clonidine với các thuốc có tính chất chẹn beta có thể làm tăng tác dụng giảm nhịp tim và giảm huyết áp. Khi ngừng dùng cùng lúc các thuốc có tính chất chẹn beta và clonidine thì các thuốc chẹn beta phải được ngừng dùng trước tiên. Điều trị clonidine có thể ngừng vài ngày sau đó bằng cách giảm dần liều.

Cyclosporine: Tăng nhẹ nồng độ trung bình của cyclosporine được ghi nhận sau khi khởi đầu điều trị bằng Carvedilol trên 21 bệnh nhân có ghép thận có thái loại ghép mạch mãn tính. Trong khoảng 30% bệnh nhân này, liều dùng cyclosporine phải giảm đi để duy trì nồng độ cyclosporine trong khoảng liều điều trị, trong khi phần còn lại thì không cần chỉnh liều. Trên trung bình của nhóm bệnh nhân, liều của cyclosporine giảm đi khoảng 20% ở các bệnh nhân này. Do có sự thay đổi rất lớn giữa các bệnh nhân trong nhu cầu chỉnh liều, nên nồng độ cyclosporine phải được theo dõi sát sau khi khởi đầu điều trị Carvedilol và chỉnh liều cyclosporine khi thích hợp.

Digoxin: Sau khi dùng kết hợp Carvedilol (25 mg, 1 lần/ngày) và digoxin (0,25 mg, 1 lần/ngày) trong 14 ngày, nồng độ đáy và AUC ở trạng thái ổn định của digoxin tăng lên lần lượt 14% và 16% trên 12 bệnh nhân cao huyết áp.

Nồng độ digoxin có thể tăng lên khoảng 15% khi digoxin được dùng cùng lúc Carvedilol. Cả digoxin và viên Carvedilol đều làm chậm dẫn truyền nhĩ thất. Vì thế, cần phải tăng cường theo dõi digoxin trong giai đoạn khởi đầu, chỉnh liều hoặc ngừng dùng viên Carvedilol.

Các chất cảm ứng và ức chế chuyển hóa tại gan: Rifampin làm giảm nồng độ trong huyết tương của Carvedilol khoảng 70%. Cimetidine làm tăng AUC khoảng 30% nhưng không gây thay đổi nào trên Cmax của Carvedilol.

Các thuốc chẹn kênh canxi: Các trường hợp riêng lẻ trong rối loạn dẫn truyền tại tim (hiếm khi kèm theo rối loạn huyết động) đã được ghi nhận khi dùng viên Carvedilol kết hợp với diltiazem. Cũng như các thuốc chẹn beta khác, nếu viên Carvedilol được dùng dạng uống cùng với các thuốc chẹn kênh canxi như verapamil hoặc loại diltiazem thì phải theo dõi liên tục ECG và huyết áp.

Insulin và các thuốc hạ đường huyết uống: Các thuốc có tính chất chẹn beta có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của insulin và các thuốc hạ đường huyết uống. Vì thế, trên các bệnh nhân đang dùng insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết uống có dùng kết hợp Carvedilol thì phải theo dõi đường huyết cẩn thận.

SỬ DỤNG TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Có thai: *Tác dụng gây quái thai:* Phân loại có thai nhóm C. Các nghiên cứu được thực hiện trên các con chuột và thỏ mang thai được dùng Carvedilol cho thấy tăng tỉ lệ mất phôi sau khi đã làm tổ trên các con chuột ở liều 300 mg/kg/ngày (gấp 50 lần MRHD tính theo mg/m²) và trên thỏ thực nghiệm ở liều 75 mg/kg/ngày (gấp 25 lần MRHD tính theo mg/m²). Trên các con chuột này, cũng có giảm cân nặng thai nhi ở liều độc của mẹ là 300 mg/kg/ngày (gấp 50 lần MRHD tính theo mg/m²), nhóm này có kèm theo tăng tần suất thai nhi chậm phát triển cơ xương (mất hoặc thiếu sụn sườn 13). Trên các con chuột mà mức tác động không ghi nhận được về độc tính phát triển là 60 mg/kg/ngày (gấp 10 lần MRHD tính theo mg/m²); trên thỏ là 15 mg/kg/ngày (gấp 05 lần MRHD tính theo mg/m²). Không đủ và không có các nghiên cứu có kiểm chứng tốt trên phụ nữ có thai. Viên Carvedilol nên được sử dụng trong khi có thai nếu thấy lợi ích cho mẹ nhiều hơn nguy cơ cho thai.

Bà mẹ cho con bú: Chưa rõ là thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy Carvedilol và/hoặc chất chuyển hóa của nó (cũng như các thuốc chẹn beta khác) qua được hàng rào máu nhau và được tiết qua sữa mẹ. Có tình trạng tăng tỉ lệ tử vong 1 tuần sau sanh trên các con chuột sơ sinh từ các chuột mẹ được điều trị ≥ 60 mg/kg/ngày (gấp 10 lần MRHD tính theo mg/m²) trong suốt 3 tháng cuối thai kỳ đến ngày cho bú thứ 22. Vì nhiều thuốc được tiết qua sữa mẹ và vì khả năng nguy hiểm của các tác dụng phụ nghiêm trọng trên trẻ bú mẹ do dùng thuốc chẹn beta, đặc biệt là triệu chứng tim đập chậm, nên việc quyết định có ngưng cho bé bú mẹ hay ngưng dùng thuốc là tùy vào tầm quan trọng của thuốc đối với bà mẹ. Các tác động của các thuốc chẹn alpha và beta khác cũng bao hàm gây ra các khó chịu cho giai đoạn chu sinh và sơ sinh.

Sử dụng trên trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả trên trẻ em < 18 tuổi chưa được thiết lập.

Sử dụng trên người già: Trên 765 bệnh nhân suy tim sung huyết được chọn ngẫu nhiên dùng viên Carvedilol trong các nghiên cứu lâm sàng ở Mỹ, có 31% (235) bệnh nhân ≥ 65 tuổi, và 7,3% (56) là bệnh nhân ≥ 75 tuổi. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 1156 bệnh nhân dùng viên Carvedilol điều trị lâu dài, nghiên cứu có kiểm chứng bằng giả được trên bệnh nhân suy tim sung huyết nặng, 47% (547) bệnh nhân ≥ 65 tuổi, và 15% (174) là bệnh nhân ≥ 75 tuổi. Trong một nghiên cứu lớn toàn thể giới trên 3025 bệnh nhân dùng viên Carvedilol trong điều trị suy tim sung huyết, có 42% là bệnh nhân ≥ 65 tuổi.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên CAPRICORN trên 975 bệnh nhân nhồi máu cơ tim có dùng viên Carvedilol, có 48% (468) bệnh nhân ≥ 65 tuổi, và 11% (111) là bệnh nhân ≥ 75 tuổi.

Trong một nghiên cứu lâm sàng về tính an toàn và hiệu quả của viên carvedilol ở Mỹ trên 2036 bệnh nhân cao huyết áp, có 21% (436) bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Trong một nghiên cứu lớn toàn thể giới trên 3722 bệnh nhân dùng viên Carvedilol trong điều trị cao huyết áp, có 24% là bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Với ngoại trừ triệu chứng chóng mặt trên bệnh nhân cao huyết áp (xuất độ 8,8% trên bệnh nhân già so với 6% trên bệnh nhân trẻ), không có sự khác biệt chung nào trong tính an toàn và hiệu quả được ghi nhận giữa bệnh nhân già và bệnh nhân trẻ trong mỗi nhóm dân số này. Tương tự như vậy, kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo khác cũng không xác định được sự khác biệt trong đáp ứng giữa bệnh nhân già và bệnh nhân trẻ hơn, nhưng tính nhạy cảm nhiều hơn trên một số người lớn tuổi không thể loại trừ được.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC: không có báo cáo

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Phần lớn tác dụng không mong muốn có tính chất tạm thời và hết sau một thời gian. Đa số tác dụng này xảy ra khi bắt đầu điều trị. Tác dụng không mong muốn liên quan chủ yếu với cơ chế tác dụng dược lý và với liều. Thường gặp nhất là chóng mặt (khoảng 10%) và nhức đầu (khoảng 5%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, đau cơ, mệt mỏi, khô thờ.

Tuần hoàn: Chóng mặt, hạ huyết áp tư thế.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Tăng tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Tuần hoàn: Kém điều hòa tuần hoàn ngoại biên, ngắt.
Thần kinh trung ương: Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, dị cảm.
Tiêu hóa: Nôn, táo bón.
Da: Mày đay, ngứa, vảy nến.
Gan: Tăng transaminase gan.
Mắt: Giảm tiết nước mắt, kích ứng.
Hô hấp: Ngạt mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm thiểu nguy cơ chậm nhịp tim và tác dụng không mong muốn khác bằng cách bắt đầu điều trị với liều thấp, rồi tăng dần liều, theo dõi cẩn thận số đo huyết áp tâm trương và tần số tim, và uống carvedilol cùng thức ăn.

Cần giảm liều nếu tần số mạch giảm xuống dưới 55 tiếng đập mỗi phút. Tránh ngừng thuốc đột ngột. Người bệnh phải tránh đứng lên đột ngột hoặc đứng yên trong thời gian dài; cần nằm nghỉ nếu thấy chóng mặt hoặc là đi, và hỏi ý kiến thầy thuốc về giảm liều.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Viên Carvedilol được hấp thu nhanh chóng và tốt sau khi uống, với sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 25-35% do mức độ chuyển hóa lần đầu mạnh mẽ. Sau khi uống thời gian bán hủy trung bình biểu kiến của Carvedilol thường trong khoảng 7-10 giờ. Nồng độ trong huyết tương đạt được tỉ lệ thuận với liều uống. Khi dùng chung với thức ăn, tốc độ hấp thu thuốc bị giảm đi, vì có bằng chứng làm giảm thời gian để thuốc đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương, không có sự khác biệt đáng kể về sinh khả dụng. Dùng viên Carvedilol chung với thức ăn sẽ làm giảm nguy cơ hạ huyết áp thể đứng.

Carvedilol được chuyển hóa mạnh. Sau khi dùng dạng uống Carvedilol có đánh dấu đồng vị phóng xạ trên người tình nguyện khỏe mạnh, Carvedilol chiếm khoảng 7% tổng đồng vị phóng xạ trong huyết tương được đo theo AUC. Có dưới 2% liều được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Carvedilol được chuyển hóa chủ yếu bởi oxy hóa vòng thơm và quá trình glucuronic hóa. Các chất chuyển hóa do oxy hóa được chuyển hóa tiếp bằng cách kết hợp glucuronic và sulfat hóa. Các chất chuyển hóa của Carvedilol được bài tiết chủ yếu qua mật vào phân. Quá trình demethyl và hydroxyl hóa tại vòng phenol tạo ra 3 chất chuyển hóa có tính chất chẹn beta. Dựa vào các nghiên cứu tiền lâm sàng, chất chuyển hóa 4'-hydroxyphenyl gấp 13 lần Carvedilol về tính chất chẹn beta.

So với Carvedilol, 3 chất chuyển hóa cho tác dụng dẫn mạch yếu hơn. Nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa hoạt tính vào khoảng 1/10 so với nồng độ trong huyết tương của Carvedilol và có dược động học tương tự như chất mẹ.

Carvedilol bị chuyển hóa chọn lọc đồng phân quang học lần đầu qua gan với nồng độ trong huyết tương của R(+)-Carvedilol khoảng 2-3 lần cao hơn S(-)-Carvedilol sau khi dùng đường uống trên người khỏe mạnh. Thời gian bán hủy trung bình biểu kiến của R(+)-Carvedilol trong khoảng 5-9 giờ so với 7-11 giờ của chất đồng phân đối quang S(-).

Enzym P450 có vai trò chủ yếu trong quá trình chuyển hóa của cả hai R(+) và S(-)-Carvedilol trong microsome trong gan người là CYP 2D6 và CYP 2C9 và có mức độ ít hơn CYP 3A4, 2C19, 1A2 và 2E1. CYP 2D6 được xem là men chính yếu trong 4'- và 5'-hydroxy hóa Carvedilol, với một phần nhỏ tác dụng của 3A4. CYP 2C9 được xem là phần quan trọng chủ yếu trong con đường O-methyl hóa của S(-)-Carvedilol. Carvedilol chịu tác động đa hình di truyền với những người chuyển hóa kém debrisoquin (một chất đánh dấu của cytochrome P450 2D6) cho nồng độ trong huyết thanh cao hơn gấp 2-3 lần R(+)-Carvedilol so với những người chuyển hóa mạnh. Trái lại, nồng độ trong huyết tương của S(-)-Carvedilol chỉ tăng lên khoảng 20-25% ở những người chuyển hóa kém, điều này cho thấy chất đồng phân đối quang này được chuyển hóa mức độ ít hơn bởi cytochrome P450 2D6 so với R(+)-Carvedilol. Dược động học của Carvedilol dường như không có sự khác biệt ở những người chuyển hóa kém S-mephenytoin (các bệnh nhân không đủ men cytochrome P450 2C19).

Carvedilol kết hợp với protein huyết tương trên 98%, chủ yếu là albumin. Sự kết hợp với protein trong huyết tương không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng liều điều trị. Carvedilol là một hợp chất ái lipid bazơ với thể tích phân bố ở trạng thái ổn định khoảng 115 lít, điều này cho thấy sự phân bố vào các mô ngoại mạch. Độ thanh thải trong huyết tương khoảng 500-700 mL/phút.

Suy tim sung huyết: Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của Carvedilol và các chất đồng phân đối quang của nó tăng tỉ lệ theo khoảng liều 6,25 đến 50 mg trên bệnh nhân có suy tim sung

huyết. So với những người khỏe mạnh, các bệnh nhân suy tim sung huyết có tăng giá trị AUC và Cmax trung bình của Carvedilol và các chất đồng phân đối quang của nó, lên đến 50% đến 100% giá trị cao hơn được ghi nhận trên 6 bệnh nhân suy tim độ IV theo phân loại NYHA. Thời gian bán hủy trung bình biểu kiến sau cùng của Carvedilol tương tự như trên người tình nguyện khỏe mạnh.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người già: Nồng độ trong huyết tương của Carvedilol trung bình cao hơn khoảng 50% trên người già so với người trẻ.

Giảm chức năng gan: So với người tình nguyện khỏe mạnh, các bệnh nhân xơ gan có nồng độ Carvedilol cao hơn đáng kể (khoảng 4-7 lần) sau khi dùng liều duy nhất.

Giảm chức năng thận: Mặc dù Carvedilol được chuyển hóa chủ yếu trong gan, nhưng nồng độ trong huyết tương của Carvedilol đã được báo cáo tăng trên các bệnh nhân có giảm chức năng thận. Dựa vào dữ liệu AUC trung bình, khoảng 40-50% nồng độ trong huyết tương của Carvedilol cao hơn được ghi nhận trên bệnh nhân cao huyết áp có giảm chức năng thận trung bình đến nặng so với nhóm chứng là bệnh nhân cao huyết áp có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, khoảng các giá trị AUC là tương tự nhau trong cả hai nhóm này. Các thay đổi trên nồng độ đỉnh trong huyết tương thì ít gặp hơn, khoảng 12% -26% cao hơn trên các bệnh nhân có giảm chức năng thận.

Phù hợp với sự gắn kết cao với protein trong huyết tương, Carvedilol dường như không được lọc đáng kể bởi phương pháp lọc máu.

ĐƯỢC LỰC HỌC:

Chưa chứng minh được cơ sở về những tác dụng có lợi của Carvedilol trong suy tim sung huyết. Nó làm giảm đáng kể áp lực tuần hoàn chung, áp lực động mạch phổi, áp lực mao mạch thùy phổi và nhịp tim.

Carvedilol tác dụng theo cơ chế chặn thụ thể β dẫn tới hạ huyết áp chưa được chứng minh. Carvedilol làm giảm cung lượng tim ở người bình thường, làm giảm triệu chứng tim đập nhanh do thể dục và/hoặc do isoproterenol. Tác dụng chặn đặc hiệu β adrenoceptor thường xuất hiện trong 1 giờ sau khi dùng. Do tác dụng chặn thụ thể β_1 của Carvedilol, làm giảm huyết áp tốt hơn ở tư thế đứng hay nằm ngửa và triệu chứng của tụt huyết áp tư thế có thể xảy ra.

QUÁ LIỀU:

Liều gây chết 50% (LD₅₀) dạng uống trên chuột cống đực và cái, trên chuột nhắt đực và cái là trên 8000 mg/kg. Quá liều có thể gây ra hạ huyết áp nặng, tim đập chậm, suy tim, sốc do tim và ngừng tim. Các vấn đề về hô hấp, co thắt phế quản, nôn ói, mất ý thức, và co giật toàn thân cũng có thể xảy ra.

Bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa và nếu cần nên được đặt trong tình trạng theo dõi và điều trị chăm sóc tăng cường. Bơm rửa dạ dày hoặc dùng các chất gây nôn có thể dùng trong thời gian ngắn sau khi ngộ độc dạng uống. Các thuốc sau đây có thể được dùng:

Trong trường hợp tim đập chậm quá: Atropin, 2 mg tiêm tĩnh mạch.

Để hỗ trợ chức năng tim: Glucagon, 5-10 mg tiêm tĩnh mạch nhanh trong 30 giây, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ 5 mg/giờ; các thuốc giống giao cảm (dobutamine, isoprenaline, adrenaline) ở liều tùy vào trọng lượng cơ thể và tác dụng của nó.

Nếu có dẫn mạch ngoại biên xảy ra thì cần phải dùng đến adrenaline hoặc noradrenaline với theo dõi liên tục tình trạng tuần hoàn. Trong trường hợp nhịp chậm kháng thuốc thì phải đặt máy tạo nhịp. Đối với triệu chứng co thắt phế quản thì dùng các thuốc giống giao cảm beta (dạng khí dung hoặc tiêm tĩnh mạch) hoặc truyền tĩnh mạch aminophylline. Trong trường hợp có co giật xảy ra thì tiêm tĩnh mạch chậm diazepam hoặc clonazepam.

Chú ý: Biện cố độc tính nghiêm trọng khi có các triệu chứng của sốc, việc điều trị chất giải độc phải được liên tục trong thời gian kéo dài đủ bằng với thời gian bán hủy của Carvedilol là 7-10 giờ.

Các trường hợp quá liều Carvedilol đơn thuần hoặc kết hợp với các thuốc khác đã được báo cáo. Định lượng qua đường uống một số trường hợp lên đến quá 1000 mg. Các triệu chứng theo kinh nghiệm ghi nhận bao gồm hạ huyết áp và tim đập chậm. Cần điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn và điều trị hồi phục cho các bệnh nhân.

HẠN DÙNG : 24 tháng kể từ ngày sản xuất

BẢO QUẢN: Bảo quản nơi khô ráo, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất.

KHUYẾN CÁO:

- THUỐC NÀY ĐƯỢC BÁN THEO ĐƠN CỦA THẦY THUỐC.
- ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI DÙNG.
- NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.
- ĐỂ THUỐC TRÁNH XA TÀM TAY TRẺ EM.

NHÀ SẢN XUẤT:

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Survey No. 214, Plot No.20, G.I.A., Phase II, Piparia, Silvassa – 396230, U.T. of Dadra & Nagar Haveli, Ấn Độ.




PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh


