

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén

PERUZI-12,5

Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng


Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén chứa:

Carvedilol 12,5 mg

Tá dược: *Calci phosphat dibasic khan, lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể M112, povidon (kollidon 30), croscarmellose natri, màu quinolin yellow lake, màu black PN, màu allura red, silicon dioxyd, magnesi stearat, natri lauryl sulfat.*

2. **MÔ TẢ SẢN PHẨM:** Viên nén tròn, màu hồng nâu, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

3. **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vỉ x 10 viên/ Hộp 10 vỉ x 10 viên.

4. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế không chọn lọc thụ thể beta-adrenergic, chống tăng huyết áp, chống đau thắt ngực và suy tim sung huyết.

Mã ATC: C07AG02.

Carvedilol là một hỗn hợp racemic có tác dụng giãn mạch do chẹn không chọn lọc thụ thể beta-adrenergic, chẹn chọn lọc alpha₁-adrenergic và ở liều cao còn có tác dụng chẹn kênh calci. Carvedilol không có tác dụng nội tại giống giao cảm nhưng có tác dụng vững bền màng tế bào yếu. Ngoài ra, carvedilol còn có tác dụng chống oxy hóa.

Nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh khi dùng kết hợp thuốc chẹn thụ thể alpha₁ và beta làm tần số tim hơi giảm hoặc không thay đổi khi nghỉ ngơi, duy trì phân số tổng máu và lưu lượng máu ở thận và ngoại biên.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Carvedilol hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa và bị chuyển hóa mạnh lần đầu qua gan nên khả dụng sinh học tuyệt đối dao động trong khoảng 20 - 25%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 1 - 2 giờ. Nồng độ trong huyết tương tăng tuyến tính với liều, trong khoảng liều khuyến cáo.

Thức ăn gây kéo dài thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng và nồng độ đỉnh trong huyết thanh của carvedilol.

Phân bố

Carvedilol có tính thân dầu cao. Trong máu thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 98 - 99%. Thể tích phân bố khoảng 2 L/ kg, tăng ở bệnh nhân xơ gan.

Chuyển hóa

Nghiên cứu ở người và một số loài động vật cho thấy, carvedilol được chuyển hóa mạnh ở gan thành các chất chuyển hóa khác nhau, các chất này sau đó được bài tiết vào mật. Tác dụng chuyển hóa lần đầu qua gan sau khi uống là khoảng 60 - 75%. Đã thấy có chu trình gan ruột của chất mẹ ở động vật.

Carvedilol được chuyển hóa mạnh ở gan, liên hợp glucuronid là một trong những phản ứng chính. Demethyl hóa và hydroxyl hóa tại vòng phenol tạo ra 3 chất chuyển hóa có hoạt tính chẹn thụ thể beta.

Dựa trên các nghiên cứu tiền lâm sàng, hoạt tính chẹn thụ thể beta của chất chuyển hóa 4-hydroxyphenol cao hơn gấp 13 lần carvedilol. 3 chất chuyển hóa có hoạt tính có tác dụng giãn mạch yếu hơn so với carvedilol. Ở người, nồng độ của những chất này thấp hơn khoảng 10 lần so với chất mẹ. 2 trong số các chất chuyển hóa carbazol-hydroxy là những chất chống oxy hóa mạnh, gấp 30 - 80 lần carvedilol.

Thải trừ

Thời gian bán thải của carvedilol là 6 - 10 giờ sau khi uống. Độ thanh thải huyết tương khoảng 500 - 700 mL/ phút. Thuốc được bài tiết chủ yếu vào mật và thải trừ chủ yếu qua phân.

Chỉ khoảng 15% liều uống được thải trừ qua thận. Do vậy, không cần chỉnh liều carvedilol ở người suy thận.

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Một số bệnh nhân tăng huyết áp bị suy thận vừa đến nặng ($Cl_{Cr} < 30$ mL/ phút), nồng độ carvedilol huyết tương tăng khoảng 40 - 50% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận cũng tăng khoảng 10 - 20%. Tuy nhiên, kết quả này thay đổi nhiều. Do carvedilol được thải trừ chủ yếu qua phân, không có sự tích lũy thuốc đáng kể ở bệnh nhân suy thận.

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận vừa đến nặng.

Bệnh nhân suy gan

Ở bệnh nhân xơ gan, khả dụng toàn thân của carvedilol tăng 80% do giảm chuyển hóa lần đầu qua gan. Do đó, chống chỉ định dùng carvedilol cho bệnh nhân suy gan có biểu hiện trên lâm sàng.

Người cao tuổi

Độ tuổi có tác động có ý nghĩa thống kê trên các thông số dược động học của carvedilol ở bệnh nhân tăng huyết áp. Nghiên cứu trên bệnh nhân tăng huyết áp là người cao tuổi cho thấy không có khác biệt về tác dụng không mong muốn ở nhóm tuổi này so với bệnh nhân trẻ tuổi. Một nghiên cứu khác bao gồm người cao tuổi bị bệnh động mạch vành cho thấy không có khác biệt về tác dụng không mong muốn được báo cáo so với người trẻ tuổi.

Trẻ em

Thông tin về dược động học ở nhóm tuổi này còn hạn chế.

Bệnh nhân đái tháo đường

Ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường typ 2, không thấy tác dụng của carvedilol trên glucose huyết (lúc no hoặc lúc đói) và glycosylat hemoglobin A_1 , không cần thay đổi liều các thuốc điều trị đái tháo đường.

Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, carvedilol không có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đối với xét nghiệm độ dung nạp glucose. Ở bệnh nhân tăng huyết áp không bị đái tháo đường có độ nhạy insulin thay đổi (hội chứng X), carvedilol làm tăng nhạy cảm insulin. Kết quả tương tự đã được báo cáo ở bệnh nhân tăng huyết áp bị đái tháo đường typ 2.

Bệnh nhân suy tim

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

6. CHỈ ĐỊNH:

Carvedilol được chỉ định trong các trước hợp sau:

- Tăng huyết áp.
- Điều trị đau thắt ngực ổn định mạn tính.
- Hỗ trợ trong điều trị suy tim mạn ổn định mức độ trung bình tới nặng.

7. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống.

Để hạn chế nguy cơ giảm huyết áp thể đứng, carvedilol được khuyến cáo uống cùng với thức ăn. Ngoài ra, biểu hiện giãn mạch ở người bệnh dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển có thể giảm bằng cách dùng carvedilol 2 giờ trước khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển.

Thuốc chỉ có hàm lượng 12,5 mg, do đó không thích hợp dùng cho các chỉ định liều 3,125 mg và 6,25 mg, khuyến cáo chọn dạng bào chế khác phù hợp hơn.

Liều dùng:

Tăng huyết áp: Carvedilol có thể được dùng đơn trị trong điều trị tăng huyết áp hoặc phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác, đặc biệt là các thuốc lợi tiểu. Khuyến cáo uống 1 lần/ ngày, tuy nhiên, khuyến cáo liều tối đa 1 lần uống là 25 mg và liều hàng ngày tối đa là 50 mg.

Người lớn: Liều khởi đầu khuyến cáo là 12,5 mg x 1 lần/ ngày; Sau 2 ngày tăng lên 25 mg x 1 lần/ ngày. Nếu cần, có thể tăng dần liều với khoảng cách ít nhất 2 tuần.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu khuyến cáo là 12,5 mg x 1 lần/ ngày và cũng có thể cho hiệu quả đầy đủ khi tiếp tục điều trị.

Tuy nhiên, nếu đáp ứng điều trị không đầy đủ, có thể tăng dần liều với khoảng cách ít nhất 2 tuần.

Đau thắt ngực ổn định mạn tính: Khuyến cáo chia liều uống 2 lần/ ngày.

Người lớn: Liều khởi đầu khuyến cáo là 12,5 mg x 2 lần/ ngày, uống trong 2 ngày; Sau đó tiếp tục điều trị với liều 25 mg x 2 lần/ ngày. Nếu cần, liều có thể tăng thêm dần dần sau mỗi khoảng cách nhau ít nhất 2 tuần đến liều khuyến cáo tối đa 100 mg/ ngày, chia 2 lần/ ngày.

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

Suy tim

Carvedilol được dùng điều trị hỗ trợ cho liệu pháp điều trị cơ bản thông thường với thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE, digitalis, và/ hoặc các thuốc giãn mạch. Bệnh nhân cần được ổn định về mặt lâm sàng (không thay đổi nhóm NYHA, không phải nhập viện do suy tim) và liệu pháp cơ bản phải được ổn định ít nhất 4 tuần trước khi điều trị. Ngoài ra, bệnh nhân cần có sự giảm phân suất tống máu thất trái và nhịp tim > 50 nhịp/ phút và huyết áp tâm thu > 85 mmHg.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 3,125 mg x 2 lần/ ngày trong 2 tuần. Sau đó, liều có thể tăng, nếu dung nạp được, tới 6,25 mg x 2 lần/ ngày. Liều có thể tăng nếu có thể dung nạp thuốc, cách nhau ít nhất 2 tuần tới liều tối đa được khuyến cáo 25 mg x 2 lần/ ngày, đối với người bệnh cân nặng dưới 85 kg hoặc 50 mg x 2 lần/ ngày, đối với người cân nặng trên 85 kg hoặc suy tim nhẹ hoặc trung bình.

Việc tăng liều lên 50 mg x 2 lần/ ngày nên được thực hiện một cách thận trọng dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa.

Các triệu chứng suy tim nặng thêm thoáng qua có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều, đặc biệt là ở bệnh nhân suy tim nặng và/ hoặc đang dùng lợi tiểu liều cao, thường không cần ngưng điều trị nhưng không nên tăng liều. Bệnh nhân nên được theo dõi trong vòng 2 giờ sau khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều. Trước mỗi lần tăng liều, nên tiến hành kiểm tra nguy cơ các triệu chứng suy tim nặng thêm hoặc các triệu chứng giãn mạch quá mức (như chực ngã thân, thể trọng, nhịp tim). Suy tim nặng thêm hoặc ứ dịch được điều trị bằng cách tăng liều lợi tiểu, và không nên tăng liều carvedilol cho đến khi bệnh nhân ổn định. Nếu xảy ra chậm nhịp tim hoặc kéo dài dẫn truyền nhĩ - thất, trước tiên cần theo dõi nồng độ digoxin. Đôi khi có thể cần giảm liều carvedilol hoặc tạm thời ngưng điều trị. Ngay cả trong những trường hợp này, việc chỉnh liều carvedilol thường có thể được tiếp tục thành công.

Chức năng thận, tiểu cầu và glucose (trong trường hợp bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin và/ hoặc không phụ thuộc insulin) nên được theo dõi thường xuyên khi chỉnh liều. Tuy nhiên, sau khi chỉnh liều, tần suất theo dõi có thể giảm.

Nếu đã ngưng carvedilol trong hơn 2 tuần, nên tiến hành khởi đầu điều trị lại với liều 3,125 mg x 2 lần/ ngày và tăng dần liều như đã khuyến cáo ở trên.

Liều dùng cho các đối tượng đặc biệt

Suy giảm chức năng thận: Nên xác định liều dùng tùy theo từng bệnh nhân, nhưng dựa trên các thông số được động học, không có bằng chứng cho thấy chỉnh liều carvedilol cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận là không cần thiết.

Rối loạn chức năng gan trung bình: Không cần chỉnh liều.

Trẻ em (< 18 tuổi): Không khuyến cáo dùng carvedilol cho trẻ em dưới 18 tuổi do thông tin về an toàn và hiệu quả của carvedilol trên nhóm bệnh nhân này chưa đầy đủ.

Người cao tuổi: Người cao tuổi có thể nhạy cảm hơn với tác dụng của carvedilol và nên được theo dõi cẩn thận.

Như các thuốc chẹn beta khác, đặc biệt ở bệnh nhân bệnh động mạch vành, việc ngưng carvedilol nên được thực hiện từ từ.

8. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với carvedilol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy tim mất bù/ không ổn định.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính kèm tắc nghẽn phế quản.

Block nhĩ - thất độ II hoặc độ III (trừ khi có đặt máy tạo nhịp vĩnh viễn).

Chậm nhịp tim nặng (< 50 nhịp/ phút).

Hội chứng nút xoang bệnh lý (bao gồm cả block xoang - nhĩ).

Sốc do tim.

Bệnh gan có triệu chứng, suy giảm chức năng gan.

Hen phế quản.

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

9. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Suy tim sung huyết mạn tính:

Carvedilol chủ yếu được dùng để điều trị hỗ trợ cho liệu pháp sử dụng lợi tiểu, thuốc ức chế ACE, digitalis và/ hoặc thuốc giãn mạch. Chỉ nên khởi đầu điều trị khi bệnh nhân đã ổn định với các liệu pháp điều trị cơ bản thông thường trong ít nhất 4 tuần. Phải tái bù cho bệnh nhân mất bù. Bệnh nhân suy tim nặng, mất muối và nước, người cao tuổi hoặc bệnh nhân huyết áp ban đầu thấp nên được theo dõi trong khoảng 2 giờ sau khi uống liều đầu tiên hoặc sau khi tăng liều do có thể xảy ra hạ huyết áp.

Ở bệnh nhân suy tim sung huyết mạn tính, suy tim nặng thêm hoặc ứ dịch có thể xảy ra khi khởi đầu điều trị hoặc khi chỉnh liều carvedilol. Trong trường hợp này, nên tăng liều thuốc lợi tiểu và không nên tăng liều carvedilol cho đến khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân ổn định. Tuy nhiên, đôi khi cần giảm liều hoặc, trong các trường hợp hiếm gặp cần tạm ngưng điều trị với carvedilol. Thận trọng khi phối hợp carvedilol với digitalis vì cả hai thuốc này đều gây kéo dài thời gian dẫn truyền nhĩ - thất.

Chức năng thận ở bệnh nhân suy tim sung huyết mạn tính:

Suy giảm chức năng thận có hồi phục đã được báo cáo khi điều trị với carvedilol ở bệnh nhân suy tim mạn tính kèm huyết áp thấp (huyết áp tâm thu < 100 mmHg), bệnh tim thiếu máu cục bộ và xơ vữa động mạch và/ hoặc có nguy cơ suy giảm chức năng thận. Bệnh nhân suy tim có các yếu tố nguy cơ này nên được theo dõi chức năng thận trong khi chỉnh liều carvedilol. Nếu chức năng thận giảm đi đáng kể, nên giảm liều hoặc ngưng điều trị với carvedilol.

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

Trước khi khởi đầu điều trị với carvedilol, bệnh nhân phải có tình trạng lâm sàng ổn định và nên được sử dụng thuốc ức chế ACE trước đó ít nhất 48 giờ và liều thuốc ức chế ACE nên được cố định trước đó ít nhất 24 giờ.

Block nhĩ - thất độ I:

Do hoạt tính ức chế dẫn truyền thần kinh, thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân block tim độ I.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:

Thận trọng khi dùng carvedilol ở bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có khuynh hướng co thắt phế quản không được điều trị bằng thuốc uống hoặc dạng hít, chỉ được chỉ định dùng carvedilol khi lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong giai đoạn đầu và khi chỉnh liều carvedilol, giảm liều carvedilol trong trường hợp có co thắt phế quản xảy ra.

Đái tháo đường:

Thận trọng khi dùng carvedilol ở bệnh nhân đái tháo đường do carvedilol có thể che lấp hoặc làm giảm các dấu hiệu và triệu chứng sớm của hạ glucose huyết cấp. Giảm mức độ kiểm soát glucose huyết do carvedilol có thể xảy ra ở bệnh nhân suy tim mạn kèm đái tháo đường. Do đó, cần phải theo dõi chặt chẽ ở bệnh nhân đái tháo đường sử dụng carvedilol bằng cách đo glucose huyết thường xuyên, đặc biệt là khi chỉnh liều và chỉnh liều các thuốc điều trị đái tháo đường nếu cần thiết.

Bệnh lý mạch máu ngoại vi:

Thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân có bệnh lý mạch máu ngoại vi vì các thuốc chẹn beta có thể làm nặng thêm các triệu chứng thiếu năng động mạch.

Hội chứng Raynaud:

Thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại vi (như: Hội chứng Raynaud), vì thuốc có thể gây bùng phát hoặc làm nặng thêm các triệu chứng của bệnh này.

Nhiễm độc giáp:

Carvedilol có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm độc giáp.

Gây mê và phẫu thuật:

Thận trọng ở bệnh nhân đang phẫu thuật, do tác dụng hiệp đồng ức chế co bóp cơ tim của carvedilol và các thuốc gây mê.

Chậm nhịp tim:

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

Quá mẫn:

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

Phản ứng trên da nặng:

Rất hiếm gặp phản ứng trên da nặng, như hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng Stevens-Johnson (SJS) đã được báo cáo khi điều trị với carvedilol.

Vảy nến:

Thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân vảy nến vì các phản ứng trên da có thể trầm trọng hơn. Bệnh nhân có tiền sử vảy nến có liên quan các thuốc chẹn beta chỉ nên dùng carvedilol khi đã cân nhắc kỹ lợi ích điều trị so với nguy cơ.

Dùng đồng thời các thuốc chẹn beta và các thuốc chống loạn nhịp khác:

Phải theo dõi điện tâm đồ và huyết áp cẩn thận ở bệnh nhân dùng carvedilol đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci như verapamil và diltiazem hoặc các thuốc chống loạn nhịp khác, đặc biệt là amiodaron. Tiêm tĩnh mạch verapamil ở bệnh nhân đang điều trị với thuốc chẹn beta có thể gây tụt huyết áp nặng và block nhĩ - thất.

U tủy thượng thận:

Ở bệnh nhân u tủy thượng thận, nên khởi đầu điều trị với các thuốc chẹn alpha trước khi sử dụng bất kỳ các thuốc chẹn beta nào. Mặc dù carvedilol có cả tác dụng chẹn alpha và chẹn beta, chưa có kinh nghiệm đầy đủ về việc dùng thuốc trên những bệnh nhân này. Do đó, cần thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân nghi ngờ bị u tủy thượng thận.

Đau thắt ngực biến thái Prinzmetal:

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

Nhiễm toan chuyển hóa:

Thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa.

Sử dụng kính áp tròng:

Khuyến cáo bệnh nhân đang đeo kính áp tròng về nguy cơ giảm tiết nước mắt.

Hội chứng cai thuốc:

Như các thuốc chẹn beta khác, không nên ngưng sử dụng carvedilol đột ngột, nhất là ở bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ. Phải ngưng từ từ carvedilol trong vòng 2 tuần, ví dụ: Bằng cách giảm liều hàng ngày xuống còn một nửa sau mỗi 3 ngày. Nếu cần, nên bắt đầu liệu pháp thay thế đồng thời để ngăn ngừa các đợt cấp của cơn đau thắt ngực.

Bệnh nhân chuyển hóa debrisoquin kém:

Theo dõi chặt chẽ khi khởi đầu điều trị ở bệnh nhân chuyển hóa debrisoquin kém.

Các cảnh báo và thận trọng khác:

Do kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế, không nên dùng carvedilol cho bệnh nhân tăng huyết áp không ổn định hoặc thứ phát, hạ huyết áp tư thế, bệnh viêm tim cấp tính, van hoặc dòng chảy ở tim tắc nghẽn ảnh hưởng huyết động, bệnh động mạch ngoại vi giai đoạn cuối, điều trị đồng thời với các thuốc đối kháng alpha₁ hoặc chủ vận alpha₂.

Cảnh báo liên quan tá dược

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp kém dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng.

Thuốc có chứa màu quinolin yellow lake, màu black PN, màu allura red có thể gây dị ứng.

ĐỂ xa tầm tay trẻ em.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai:

Chưa có thông tin đầy đủ về việc dùng carvedilol ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Nguy cơ trên người chưa rõ.

Các thuốc chẹn beta làm giảm tưới máu nhau thai, có thể dẫn đến thai chết lưu, phát triển không đầy đủ và sinh non. Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn (đặc biệt là hạ glucose huyết, hạ huyết áp, chậm nhịp tim, suy hô hấp và hạ thân nhiệt) có thể xảy ra ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Có sự gia tăng nguy cơ biến chứng trên tim và phổi ở trẻ sơ sinh trong thời kỳ hậu sản. Không nên dùng carvedilol trong thai kỳ trừ khi thật sự cần thiết (lợi ích điều trị cho mẹ vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi/ trẻ sơ sinh). Việc điều trị nên được ngưng 2 - 3 ngày trước ngày sinh dự kiến. Nếu không, phải theo dõi trẻ sơ sinh trong 2 - 3 ngày đầu sau sinh.

Phụ nữ cho con bú:

Carvedilol là một chất thân dầu và dựa trên kết quả từ những nghiên cứu ở động vật đang cho con bú, carvedilol và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết vào sữa. Do đó, không cho trẻ bú khi đang dùng thuốc.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng của carvedilol trên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

Do các phản ứng khác nhau giữa các cá thể (như chóng mặt, mệt mỏi), khả năng lái xe, vận hành máy móc, hoặc làm việc cần tập trung cao có thể bị suy giảm. Những tác dụng này thường gặp phải khi bắt đầu điều trị, sau khi tăng liều, khi thay đổi chế phẩm và khi dùng đồng thời alcohol.

10. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

Tương tác dược động học:

Carvedilol là cơ chất và cũng là chất ức chế *P*-glycoprotein. Do đó, sinh khả dụng của các thuốc được vận chuyển bởi *P*-glycoprotein có thể tăng lên khi dùng đồng thời carvedilol. Ngoài ra, sinh khả dụng của carvedilol có thể bị ảnh hưởng bởi các chất ức chế hoặc cảm ứng *P*-glycoprotein.

Các thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP2D6 và CYP2C9 có thể làm thay đổi sự chuyển hóa trước và trong tuần hoàn của carvedilol chọn lọc lập thể, dẫn đến tăng hoặc giảm nồng độ huyết tương *R* và *S*-carvedilol. Bệnh nhân dùng các thuốc cảm ứng (như rifampicin, carbamazepin và barbiturat) hoặc ức chế (như paroxetin, fluoxetin, quinidin, cinacalcet, bupropion, amiodaron và fluconazol) những enzym CYP này phải được theo dõi chặt chẽ khi điều trị đồng thời với carvedilol. Một số trường hợp đã được ghi nhận ở bệnh nhân hoặc người khỏe mạnh:

Digoxin:

Nồng độ digoxin tăng khoảng 15% khi dùng đồng thời carvedilol. Cả digoxin và carvedilol đều gây kéo dài thời gian dẫn truyền nhĩ - thất. Tăng cường theo dõi nồng độ digoxin khi khởi đầu điều trị, chỉnh liều và khi kết thúc điều trị với carvedilol.

Rifampicin và cimetidin:

Trong một nghiên cứu, rifampicin làm giảm nồng độ huyết tương carvedilol khoảng 70%, rất có thể là do sự cảm ứng *P*-glycoprotein làm giảm hấp thu carvedilol ở ruột. Cimetidin tăng AUC khoảng 30% nhưng không làm thay đổi C_{max} . Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc cảm ứng các enzym oxydase chức năng hỗn hợp như rifampicin, vì nồng độ huyết thanh của carvedilol có thể giảm xuống, hoặc các chất ức chế các enzym oxydase chức năng hỗn hợp như cimetidin, vì nồng độ huyết thanh của carvedilol có thể tăng lên. Tuy nhiên, dựa trên tác động tương đối nhỏ của cimetidin đối với nồng độ carvedilol, khả năng tương tác có ý nghĩa lâm sàng nhỏ.

Cyclosporin:

Đã có báo cáo tăng nồng độ cyclosporin sau khi khởi đầu điều trị với carvedilol ở bệnh nhân ghép thận và tim. Khoảng 30% bệnh nhân phải giảm liều cyclosporin để duy trì nồng độ cyclosporin trong phạm vi điều trị, nhóm bệnh nhân còn lại không cần giảm liều. Trung bình, liều cyclosporin giảm khoảng 20% ở những bệnh nhân này. Do việc điều chỉnh liều cần thiết thay đổi nhiều giữa các cá thể, khuyến cáo theo dõi chặt chẽ nồng độ cyclosporin sau khi khởi đầu điều trị với carvedilol và điều chỉnh liều cyclosporin cho phù hợp.

Amiodaron:

Ở bệnh nhân suy tim, amiodaron làm giảm thanh thải *S*-carvedilol, có thể là do ức chế CYP2C9. Nồng độ huyết tương *R*-carvedilol trung bình không thay đổi. Do đó, có thể có nguy cơ tăng phong bế beta do tăng nồng độ *S*-carvedilol huyết tương.

Fluoxetin và paroxetin:

Trong một nghiên cứu chéo ngẫu nhiên ở 10 bệnh nhân suy tim, dùng đồng thời fluoxetin, một thuốc ức chế mạnh CYP2D6, gây ức chế chọn lọc lập thể trong chuyển hóa carvedilol, làm tăng 77% AUC trung bình của đồng phân *R*(+). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tác dụng không mong muốn, huyết áp hoặc nhịp tim được ghi nhận giữa các nhóm điều trị. Ảnh hưởng của liều lặp lại paroxetin, một thuốc ức chế mạnh CYP2D6, lên dược động học của liều đơn carvedilol đã được nghiên cứu trên 12 người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ *R*-carvedilol tăng lên khoảng 150% và *S*-carvedilol khoảng 90% sau khi dùng đồng thời paroxetin.

Tương tác dược lực học:

Digoxin:

Phối hợp các thuốc chẹn beta và digoxin có thể gây hiệp đồng kéo dài thời gian dẫn truyền nhĩ - thất.

Clonidin:

Dùng đồng thời clonidin với các thuốc có hoạt tính chẹn beta có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp và giảm nhịp tim. Trong trường hợp ngưng điều trị đồng thời các thuốc có hoạt tính chẹn beta và clonidin, các thuốc chẹn beta nên được ngưng vài ngày trước khi ngưng dần dần clonidin.

Thuốc chống loạn nhịp và chẹn kênh calci:

Dùng phối hợp carvedilol với các thuốc này có thể làm tăng nguy cơ rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất. Đã có báo cáo rối loạn dẫn truyền (hiếm khi ảnh hưởng huyết động) khi uống carvedilol đồng thời verapamil/ diltiazem và/ hoặc amiodaron. Như các thuốc chẹn beta khác, nên theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ và huyết áp của bệnh nhân khi dùng đồng thời carvedilol với các thuốc chẹn kênh calci loại verapamil hoặc diltiazem do nguy cơ rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất hoặc suy tim (tác dụng hiệp đồng). Tiêm tĩnh mạch verapamil ở bệnh nhân đang điều trị với các thuốc chẹn beta có thể gây tụt huyết áp nặng và block nhĩ - thất. Theo dõi chặt chẽ khi dùng phối hợp carvedilol và amiodaron đường uống hoặc các thuốc chống loạn nhịp nhóm I. Chậm nhịp tim, ngừng tim và rung thất đã được báo cáo ngay sau khi khởi đầu điều trị với các thuốc chẹn beta ở bệnh nhân đang dùng amiodaron.

Thuốc điều trị tăng huyết áp:

Như các thuốc có hoạt tính chẹn beta khác, carvedilol có thể làm tăng tác dụng của các thuốc điều trị tăng huyết áp khác dùng đồng thời (ví dụ: Các thuốc chẹn α_1) hoặc các thuốc cũng có tác dụng hạ huyết áp như barbiturat, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc giãn mạch và alcohol.

Thuốc gây mê:

Thận trọng khi gây mê do tác dụng hiệp đồng, ức chế co bóp cơ tim và hạ huyết áp của carvedilol và một số thuốc gây mê.

Insulin hoặc các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống:

Các thuốc có hoạt tính chẹn beta có thể tăng cường tác dụng hạ glucose huyết của insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống. Các dấu hiệu hạ glucose huyết có thể bị che lấp hoặc giảm bớt. Thường xuyên theo dõi mức glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường là cần thiết.

Các thuốc làm giảm catecholamin:

Bệnh nhân uống đồng thời các thuốc có hoạt tính chẹn beta và một thuốc có thể làm giảm catecholamin (như reserpin và các thuốc ức chế monoamin oxydase) nên được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu hạ huyết áp và/ hoặc chậm nhịp tim nặng.

Thuốc giãn phế quản đồng vận beta:

Các thuốc chẹn beta không chọn lọc trên tim đối kháng tác dụng giãn phế quản của các thuốc giãn phế quản đồng vận beta. Khuyến cáo theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Các tương tác chung của nhóm thuốc chẹn beta:

Epinephrin:

Có 10 báo cáo tụt huyết áp nặng và chậm nhịp tim ở bệnh nhân được điều trị với các thuốc chẹn beta không chọn lọc (bao gồm pindolol và propranolol) cùng epinephrin (adrenalin). Những báo cáo lâm sàng này đã được khẳng định trong các nghiên cứu ở người khỏe mạnh. Epinephrin được cho là như một chất hỗ trợ cho gây tê tại chỗ có thể gây ra những phản ứng này khi tiêm tĩnh mạch. Nguy cơ này nên được giảm thiểu bằng cách sử dụng các thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim.

Phenylpropanolamin:

Phenylpropanolamin (norephedrin) liều đơn 50 mg có thể làm tăng huyết áp tâm trương đến mức bệnh lý ở người khỏe mạnh. Propranolol thường ức chế tác dụng tăng huyết áp gây ra bởi phenylpropanolamin. Tuy nhiên, các thuốc chẹn beta có thể gây ra những phản

ứng tăng huyết áp nghịch lý ở bệnh nhân đang dùng liều cao phenylpropanolamin. Trong một số trường hợp, cơn tăng huyết áp đã được báo cáo khi chỉ dùng phenylpropanolamin.

Các thuốc NSAIDs:

Các thuốc chống đông nhóm NSAIDs ức chế tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chẹn beta. Chủ yếu nghiên cứu với indomethacin. Tương tác này dường như không xảy ra với sulindac. Không có tương tác tương tự được thiết lập trong một nghiên cứu liên quan diclofenac. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng phối hợp carvedilol với NSAIDs.

Chế phẩm của acid barbituric: Tránh dùng phối hợp với các chế phẩm acid barbituric.

Nitrat:

Tăng tác dụng hạ huyết áp.

Ergotamin:

Tăng co mạch.

Các thuốc chẹn thần kinh - cơ:

Tăng block thần kinh - cơ.

11. 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%).

Tần suất của các tác dụng không mong muốn không phụ thuộc liều, ngoại trừ chóng mặt, thị lực bất thường và chậm nhịp tim.

Rất thường gặp: ADR $\geq 1/10$

Thần kinh: Chóng mặt, nhức đầu.

Tim: Suy tim.

Mạch: Hạ huyết áp.

Toàn thân: Suy nhược (mệt mỏi).

Thường gặp: ($\geq 1/100$ và $< 1/10$)

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

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng cân, tăng cholesterol huyết, giảm kiểm soát glucose huyết (tăng glucose huyết, hạ glucose huyết) ở bệnh nhân tiền đái tháo đường.

Tâm thần: Trầm cảm, tâm trạng chán nản.

Mắt: Suy giảm thị lực, giảm tiết nước mắt (khô mắt), kích ứng mắt.

Tim: Chậm nhịp tim, phù mạch, tăng thể tích, ứ dịch.

Mạch: Hạ huyết áp tư thế, rối loạn tuần hoàn ngoại vi (lạnh đầu chi, bệnh mạch máu ngoại vi, đợt cấp của chứng đau cách hồi và hiện tượng Raynaud).

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở, phù phổi, hen phế quản ở bệnh nhân có sẵn yếu tố nguy cơ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy, nôn, khó tiêu, đau bụng.

Cơ - xương và mô liên kết: Đau đầu chi, đau cơ.

Thận - tiết niệu: Suy thận và rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân bệnh mạch máu lan tỏa và/ hoặc có nguy cơ suy giảm chức năng thận, rối loạn tiểu tiện.

Toàn thân: Đau.

Ít gặp: ($\geq 1/1.000$ và $< 1/100$)

Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ, lú lẫn.

Thần kinh: Xây xâm như muốn xỉu, ngất xỉu, dị cảm.

Tim: Block nhĩ - thất, đau thắt ngực.

Da và mô dưới da: Các phản ứng trên da (như phát ban do dị ứng, viêm da, mày đay, ngứa, vẩy nến, lichen phẳng giống tổn thương da và tăng tiết mồ hôi), rụng tóc.

Sinh sản và tuyến vú: Rối loạn chức năng cương dương.

Hiếm gặp: ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1.000$)

Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Nghẹt mũi.

Tiêu hóa: Khô miệng.

Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)

Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu.

Miễn dịch: Quá mẫn (phản ứng dị ứng).

Gan - mật: Tăng alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST và gammaglutamyltransferase (GGT).

Da và mô dưới da: Các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng trên da (như hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc).

Thận - tiết niệu: Tiêu không tự chủ ở phụ nữ.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng chóng mặt, ngất xỉu, đau đầu và mệt mỏi thường nhẹ và hay xảy ra hơn khi bắt đầu điều trị.

Ở bệnh nhân suy tim sung huyết, đã có báo cáo nặng thêm tình trạng suy tim và/ hoặc ứ dịch khi chỉnh liều carvedilol.

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

Suy giảm khả năng phục hồi chức năng thận đã được báo cáo khi điều trị với carvedilol ở bệnh nhân suy tim mạn tính kèm hạ huyết áp, bệnh tim thiếu máu cục bộ và bệnh mạch máu lan tỏa và/ hoặc có nguy cơ suy giảm chức năng thận.

Các thuốc chẹn beta có thể gây biểu hiện bệnh đái tháo đường tiềm ẩn, nặng thêm bệnh đái tháo đường, và ức chế việc kiểm soát glucose huyết.

Carvedilol có thể gây tiêu không tự chủ ở phụ nữ, thường hết khi ngưng thuốc.

Đối tượng đặc biệt:

Nghiên cứu trên người cao tuổi bị tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực cho thấy không có khác biệt về tác dụng không mong muốn so với bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Một nghiên cứu khác bao gồm người cao tuổi bị bệnh mạch vành cho thấy không có khác biệt về tác dụng không mong muốn được báo cáo so với bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

Hướng dẫn xử trí ADR

Có thể giảm thiểu nguy cơ chậm nhịp tim và các 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 nhịp/ phút. Tránh ngưng 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 lả đi và khuyến cáo bệnh nhân hỏi ý kiến bác sỹ về giảm liều.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

12. QUÁ LIỀU VÀ 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 do tim và ngừng tim. Cũng có thể xảy ra các vấn đề về hô hấp, co thắt phế quản, nôn, rối loạn ý thức và các cơn động kinh toàn thể.

Điều trị:

Bên cạnh điều trị hỗ trợ chung, phải theo dõi và điều chỉnh các thông số quan trọng, nếu cần, trong điều kiện chăm sóc đặc biệt.

Atropin có thể được sử dụng khi nhịp tim quá chậm, trong khi đó, để hỗ trợ chức năng tâm thất, khuyến cáo dùng glucagon tiêm tĩnh mạch hoặc các thuốc giống giao cảm (dobutamin, isoprenalin). Nếu cần tác dụng kích thích co mạch, nên cân nhắc dùng các thuốc ức chế phosphodiesterase (PDE). Nếu tác dụng giãn mạch ngoại vi chiếm ưu thế, nên dùng norfenefrin hoặc noradrenalin cùng với theo dõi tuần hoàn liên tục. Trong trường hợp chậm nhịp tim không đáp ứng với thuốc, việc sử dụng máy tạo nhịp nên được bắt đầu.

Đối với trường hợp xảy ra co thắt phế quản, nên dùng các thuốc beta giao cảm (dạng khí dung hoặc tiêm tĩnh mạch), hoặc aminophyllin tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền. Trong trường hợp có co giật, khuyến cáo tiêm tĩnh mạch chậm diazepam hoặc clonazepam. Carvedilol gắn protein huyết tương mạnh. Do đó, thuốc không thể được loại bỏ bằng cách thẩm tách máu.

Trong trường hợp quá liều nặng với các triệu chứng sốc, phải tiếp tục điều trị hỗ trợ trong thời gian dài, ví dụ: Cho đến khi tình trạng bệnh nhân ổn định, vì có thể có sự kéo dài thời gian bán thải và tái phân bố của carvedilol từ các khoang sâu hơn.

13. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO: Không dùng quá liều chỉ định.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

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

14. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



DAVIPHARM

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát,
Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688