

188/34

CHỈ DÙNG THEO CHỈ ĐỊNH CỦA BÁC SĨ.
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 5/9/2016

R_x
THUỐC BÁN THEO ĐƠN

Talliton

Carvedilol **6,25** mg

2 vỉ x 7 viên nén

6,25

EGIS

Talliton **6,25** mg

2 vỉ x 7 viên nén

Pharmacode

Article No.

Talliton **6,25** mg

2 vỉ x 7 viên nén

Tên và địa chỉ của nhà nhập khẩu:

HD:
NSX:
Số lô SX:
XS 019S

Hoạt chất: Trong mỗi viên nén có **6,25 mg Carvedilol**

Tá dược: lactose monohydrat, crospovidon, sucrose, colloidal anhydrous silica, povidon K-25, magnesi stearate, quinoline yellow C.I. 47005 EEC 104

Thuốc uống

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác:

Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp thuốc.

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm.

Nhà sản xuất:



EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company

Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38, Hungary

Nhà máy: 1165 Budapest, Bökényföldi út 118-120., Hungary

SDK:

EGIS PHARMACEUTICALS
Private Limited Company
Budapest - Hungary



Vietnam

EGIS

Article No.:

● Pantone Black

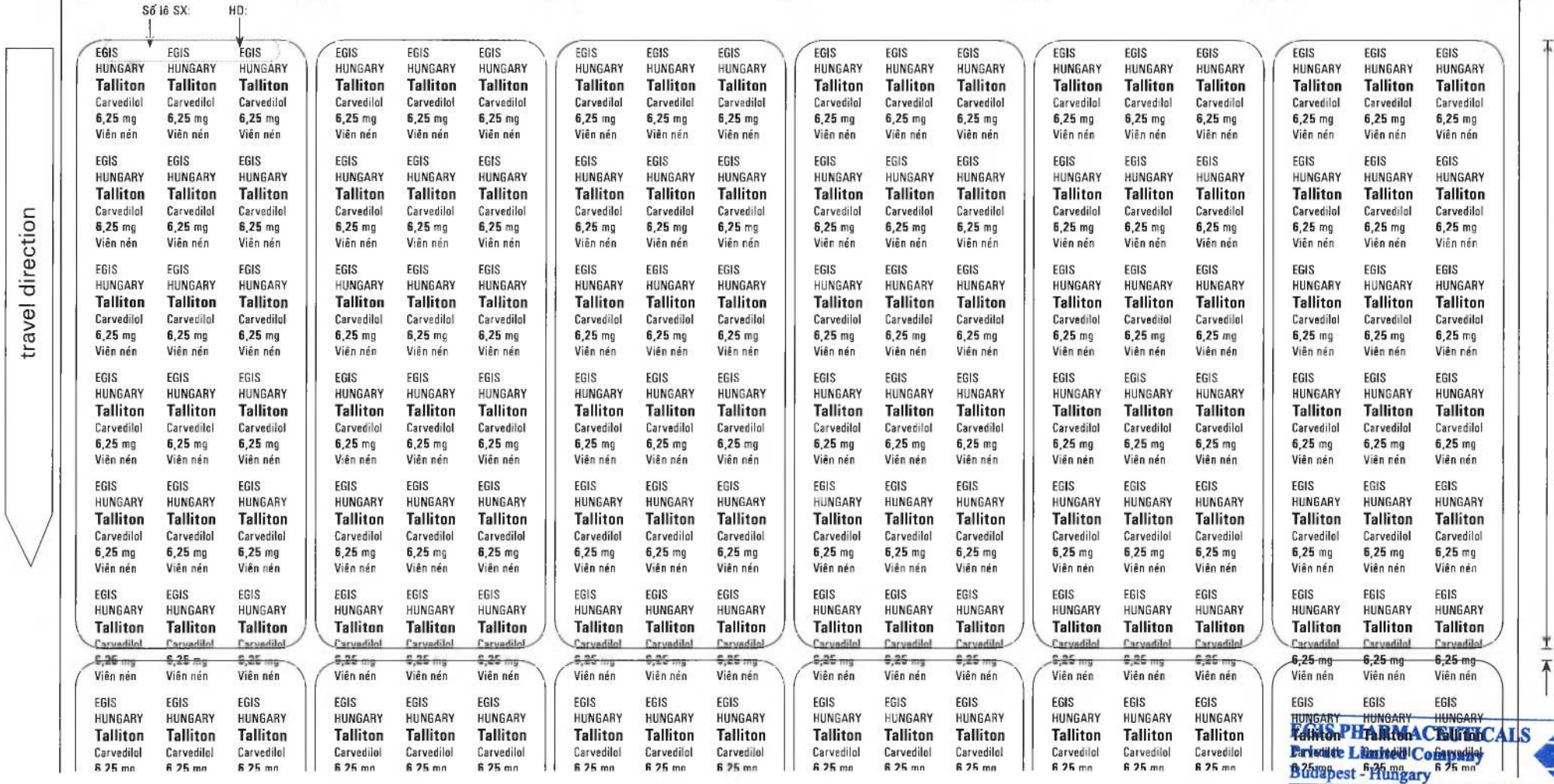
● Pantone 187 (-15%)

○ Pantone Warm Gray 2

Zombor Csaba /2015.12.10.

Pharmacode

LÁTVÁNYTERV



EGIS PHARMACEUTICALS
Private Limited Company
 Budapest - Hungary



Név: Talliton tbl 6,25 mg mm V	Cikkszám:	Méretarány:	Megj.: szőnyegnyomás
Szín: Pantone Black - fekete	Rajzszám: 79101024-00	Gép: Uhlmann 3	Készítette: Zombor Csaba 2014.03.10.

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ*

Talliton

Viên nén **6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg**
Carvedilol

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Trong mỗi viên nén có 6,25 mg, 12,5 mg, hay 25 mg hoạt chất carvedilol.

Tá dược: Lactose monohydrat, crospovidon, sucrose, colloidal anhydrous silica, povidon K-25, magnesi stearat. Trong viên nén Talliton 6,25 mg có Quinoline Yellow C.I. 47005 EEC 104, và trong viên nén Talliton 12,5 mg có Sunset Yellow C.I. 15985 EEC 110 là chất tạo màu.

DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén để uống.

Mô tả:

Viên nén Talliton 6,25 mg: màu vàng nhạt, hình thuôn, cạnh xiên. Một mặt khắc chữ E 341, mặt kia có vạch phân đôi. Có thể bẻ viên thành 2 phần bằng nhau.

Viên nén Talliton 12,5 mg: màu cam nhạt, tròn, dẹp, cạnh xiên. Một mặt khắc chữ E 342, mặt kia có vạch khía. Vạch khía này chỉ giúp bẻ viên thuốc nhỏ ra cho dễ nuốt, không dùng để chia thành 2 liều bằng nhau.

Viên nén Talliton 25 mg: màu trắng, tròn, dẹp, cạnh xiên. Một mặt khắc chữ E 343, mặt kia có vạch khía. Vạch khía này chỉ giúp bẻ viên thuốc nhỏ ra cho dễ nuốt, không dùng để chia thành 2 liều bằng nhau.

CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Chỉ định điều trị:

Tăng huyết áp:

Chủ yếu để điều trị tăng huyết áp vô căn; dùng đơn thuần hoặc phối hợp với thuốc khác.

Suy tim mạn tính (NYHA II-IV):

Nếu không có chống chỉ định, carvedilol được dùng để điều trị suy tim mạn tính ổn định ở mức độ nhẹ, trung bình hay nặng và không tùy thuộc vào nguyên nhân có thiếu máu cục bộ hay không. Dùng phối hợp với liệu pháp chuẩn trong suy tim mạn (các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), lợi tiểu kèm theo hoặc không kèm theo digoxin) để làm bệnh chậm tiến triển ở những bệnh nhân suy tim ở mức độ II-IV theo NYHA (Hiệp Hội Tim Mạch New York).

Đau thắt ngực ổn định mạn tính:

Để điều trị lâu dài chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính.

Suy thất trái sau nhồi máu cơ tim:

Điều trị lâu dài nhồi máu cơ tim liên quan đến suy thất trái (phần suất tổng máu thất trái $\leq 40\%$ hoặc chỉ số vận động thành $\leq 1,3$) kết hợp với các thuốc ức chế ACE và các biện pháp điều trị khác.

Liều lượng và cách dùng:

Uống nguyên viên không nhai, với nhiều nước.

Bệnh nhân suy tim mạn tính cần uống thuốc kèm với thức ăn.

Điều trị bằng carvedilol là điều trị lâu dài. Không ngừng thuốc đột ngột, phải giảm liều một cách từ từ mỗi tuần. Điều này đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhân có đau thắt ngực.

Tăng huyết áp:

Người lớn:

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 12,5 mg ngày một lần trong hai ngày đầu. Nếu liều này được bệnh nhân dung nạp tốt thì có thể tăng liều. Liều duy trì được khuyến cáo là 25 mg ngày một lần. Nếu hiệu quả chưa thỏa đáng, trong trường hợp đã dùng thuốc hơn 14 ngày, thì có thể tăng dần liều đến tối đa là 50 mg, ngày uống một lần, hoặc chia làm hai liều bằng nhau, 25mg ngày hai lần.

Người già:

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 12,5 mg. Với liều này một số bệnh nhân kiểm soát được huyết áp khi điều trị lâu dài. Nếu đáp ứng không thỏa đáng thì có thể tăng dần liều đến tối đa là 50 mg, ngày uống một lần hay chia làm nhiều lần với khoảng cách tăng liều là 2 tuần.

Đau thắt ngực ổn định mạn tính:

Người lớn:

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 12,5 mg ngày hai lần trong hai ngày đầu. Liều duy trì được khuyến cáo là 25 mg ngày hai lần. Nếu chưa đạt hiệu quả thỏa đáng thì sớm nhất là sau 14 ngày có thể tăng liều lên tối đa là 100 mg mỗi ngày, chia làm hai lần.

Người già:

Liều tối đa trong ngày được khuyến cáo là 50 mg chia làm nhiều lần.

Suy tim mạn (NYHA II-IV)

Người lớn:

Việc điều trị với Talliton phải được tiến hành dần và liều lượng phải được điều chỉnh và tăng dần dưới sự theo dõi chặt chẽ của một thầy thuốc tim mạch đã được đào tạo chuyên khoa. Chỉ tiến hành điều chỉnh trị liệu với Talliton khi tình trạng lâm sàng ổn định.

Liều lượng thích hợp cần được xác định cho từng người bệnh.

Liều lượng của digoxin, các thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế ACE phải được ổn định trước khi bắt đầu điều trị với Talliton.

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 3,125 mg ngày hai lần trong hai tuần đầu. Liều 3,125 mg có được bằng cách bẻ đôi viên nén 6,25 mg. Nếu liều này được dung nạp tốt thì có thể tăng liều đến 6,25 mg ngày hai lần, sau đó là 12,5 mg ngày hai lần cho đến 25 mg ngày hai lần, với khoảng cách của mỗi lần tăng liều không dưới hai tuần. Bệnh nhân phải được dùng liều duy trì cao nhất mà họ dung nạp được.

Liều tối đa trong ngày được khuyến cáo là 25 mg ngày hai lần cho những bệnh nhân bị suy tim mạn tính nặng và những bệnh nhân bị suy tim mạn tính nhẹ đến trung bình có cân nặng dưới 85 kg. Đối với những bệnh nhân suy tim mạn tính nhẹ hay trung bình có cân nặng hơn 85 kg thì liều tối đa trong ngày được khuyến cáo là 50 mg ngày hai lần.

Trước mỗi lần tăng liều phải kiểm tra xem bệnh nhân có các triệu chứng trở nặng của suy tim hay các dấu hiệu giãn mạch (huyết áp thấp, chóng mặt) hay không.

Các triệu chứng suy tim trở nặng hay giữ nước có thể xuất hiện một cách thoáng qua, trong những trường hợp này nên tăng liều các thuốc lợi tiểu. Đôi khi có thể cần phải giảm liều Talliton, hay ngưng thuốc này tạm thời.

Khi ngưng dùng carvedilol trong thời gian hơn một tuần, thì khi điều trị lại phải dùng liều thấp hơn, ngày hai lần, và tăng dần đến liều thích hợp theo phác đồ thăm dò liều nói trên. Trong trường hợp phải ngưng thuốc lâu hơn hai tuần, thì khi điều trị lại phải bắt đầu với liều thấp nhất được khuyến cáo, nghĩa là 3,125 mg carvedilol ngày hai lần, sau đó liều thuốc cho bệnh nhân phải được điều chỉnh theo phác đồ nói trên.

Các triệu chứng của giãn mạch (huyết áp thấp, tay chân ấm) phải được xử trí đầu tiên bằng cách giảm liều các thuốc lợi tiểu. Nếu các triệu chứng này vẫn còn và nếu bệnh nhân đồng thời có dùng thuốc ức chế ACE thì có thể giảm liều thuốc ức chế ACE. Nếu cần thiết thì sau đó có thể giảm liều Talliton.

Trong những trường hợp này thì không được tăng liều Talliton cho đến khi các triệu chứng trở nặng của suy tim hay giãn mạch được cải thiện.

Người già:

Liều lượng cũng tương tự như liều thông thường của người lớn.

Suy thất trái sau nhồi máu cơ tim:

Quá trình chuẩn liều carvedilol phải được tiến hành cho từng bệnh nhân dưới sự giám sát y tế chặt chẽ. Có thể bắt đầu điều trị khi bệnh nhân có tình trạng huyết động ổn định, không bị giữ nước, có thể tiến hành ở bệnh viện hoặc ngoại trú.

Trước khi điều trị bằng carvedilol, bệnh nhân có huyết động ổn định phải sử dụng thuốc ức chế ACE cách đó ít nhất 48 giờ, trong khoảng thời gian này, trong 24 giờ gần nhất liều dùng của thuốc ức chế ACE phải ổn định. Sau đó, có thể bắt đầu trị liệu bằng carvedilol từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 21 sau nhồi máu cơ tim.

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 6,25 mg. Sau khi dùng liều đầu tiên, bệnh nhân cần được theo dõi trong vòng 3 giờ (xem mục Cảnh báo và thận trọng). Nếu bệnh nhân dung nạp tốt liều đầu tiên (nhịp tim >50 nhịp/phút), huyết áp tâm thu > 80 mmHg và không có triệu chứng của không dung nạp) cần tăng liều lên 6,25 mg ngày 2 lần và giữ nguyên liều này trong 3-10 ngày. Nếu trong thời gian này xuất hiện các dấu hiệu của sự không dung nạp, đặc biệt là nhịp tim chậm (<50 nhịp/phút), huyết áp tâm thu dưới 80 mmHg hoặc giữ nước, cần giảm liều còn 3,125 mg ngày 2 lần. Nếu bệnh nhân không dung nạp liều này, cần ngừng điều trị bằng carvedilol. Nếu bệnh nhân dung nạp tốt thì sau 3-10 ngày lại tăng liều đến 6,25 mg ngày 2 lần.

Nếu liều 6,25 mg ngày 2 lần được dung nạp tốt, sau 3-10 ngày cần tăng liều lên 12,5 mg ngày 2 lần sau đó 25 mg ngày 2 lần. Cần tiếp tục sử dụng liều duy trì là liều cao nhất bệnh nhân có thể dung nạp được. Liều tối đa được khuyến cáo là 25 mg ngày 2 lần không phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể bệnh nhân.



Bệnh nhân suy thận:

Dựa trên các nghiên cứu được động học ở bệnh nhân suy thận với các mức độ khác nhau bao gồm cả suy thận nặng, không cần phải điều chỉnh liều carvedilol cho bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng.

Bệnh nhân mắc bệnh gan:

Chống chỉ định dùng carvedilol cho bệnh nhân bị rối loạn nặng chức năng gan (xem mục Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng và Đặc tính dược động học). Trong trường hợp chức năng gan bị rối loạn mức độ vừa thì có thể cần phải giảm liều.

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc khi dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định, do đó không dùng Tallitor cho những đối tượng bệnh nhân này.

Chống chỉ định:

- Quá mẫn với hoạt chất hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh tắc nghẽn đường hô hấp (xem mục Cảnh báo và thận trọng).
- Rối loạn nặng chức năng gan.
- Cũng giống như với các thuốc chẹn beta khác: có thất phế quản hay tiền sử có hen phế quản,
- block nhĩ-thất độ 2 hay 3 (trừ phi bệnh nhân đã được đặt máy điều nhịp),
- nhịp tim chậm nhiều (< 50 nhịp/phút),
- sốc tim,
- hội chứng xoang bệnh (kể cả block xoang-nhĩ),
- huyết áp thấp nặng (huyết áp tâm thu < 85 mmHg),
- nhiễm toan chuyển hóa,
- u tế bào ưa crom (trừ các bệnh nhân đã được ổn định nhờ phong bế alpha hiệu quả) (xem mục Cảnh báo và thận trọng),
- suy tim không ổn định, mất bù cần được điều trị theo đường tĩnh mạch bằng các thuốc tăng lực cơ cơ và/hoặc lợi tiểu, tăng huyết áp ở phổi, bệnh tim do phổi,
- đang dùng theo đường tĩnh mạch thuốc chẹn kênh calci thuộc loại verapamil hay diltiazem.

Cảnh báo và thận trọng:

Suy tim mạn tính:

Trong suy tim mạn tính, các triệu chứng của suy tim có thể nặng hơn hoặc giữ nước có thể xảy ra trong giai đoạn chuẩn độ tăng liều carvedilol. Nếu xảy ra các triệu chứng này, cần tăng liều thuốc lợi tiểu và không nên tăng liều Tallitor đến khi ổn định tình trạng lâm sàng. Đôi khi cần phải giảm liều hoặc tạm ngừng sử dụng Tallitor. Liều này không ngăn trở sự chuẩn liều thành công sau đó.

Trong suy tim mạn tính, việc điều trị chỉ có thể bắt đầu và tiếp tục khi nào mà suy tim đạt giai đoạn bù một cách thỏa đáng.

Phải thận trọng khi dùng carvedilol cho những bệnh nhân tăng huyết áp có dùng digitalis, lợi tiểu và/hoặc thuốc ức chế ACE để trị suy tim mạn tính vì cả digitalis lẫn carvedilol đều có thể làm chậm sự dẫn truyền nhĩ-thất (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Đái tháo đường:

Cũng giống như các thuốc chẹn beta khác, carvedilol có thể che lấp các dấu hiệu sớm của cơn hạ đường huyết cấp ở bệnh nhân bị đái tháo đường, do đó cần phải giám sát thường xuyên đường huyết. Ở bệnh nhân bị đái tháo đường kèm suy tim mạn, carvedilol đôi khi có thể làm việc kiểm soát đường huyết khó khăn hơn.

Chức năng thận trong suy tim:

Chức năng thận có thể bị giảm một cách thuận nghịch khi suy tim mạn có kèm theo huyết áp thấp (huyết áp tâm thu < 100 mmHg), bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ, bệnh mạch máu lan tỏa và/hoặc suy thận có sẵn. Ở những bệnh nhân này phải kiểm tra chức năng thận trong khi tăng dần liều Tallitor. Nếu chức năng thận bị giảm thì phải ngừng thuốc hay giảm liều.

Suy thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp:

Trước khi điều trị bằng carvedilol, bệnh nhân có huyết động ổn định phải sử dụng thuốc ức chế ACE cách đó ít nhất 48 giờ, trong khoảng thời gian này, trong 24 giờ gần nhất liều dùng của thuốc ức chế ACE phải ổn định (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Người mang kính áp trong:

Những người mang kính áp trong phải được cảnh báo là thuốc có thể làm giảm sự tiết nước mắt.

Bệnh mạch ngoại biên:

Cần thận trọng khi có bệnh ở động mạch ngoại biên vì các thuốc chẹn beta đơn thuần có thể gây ra hay làm nặng hơn các triệu chứng suy động mạch. Carvedilol cũng có đặc tính chẹn alpha, do đó có thể chống lại tác dụng này.

Hiện tượng Raynaud:

Khi bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên (như trong hiện tượng Raynaud) thì phải thận trọng khi dùng carvedilol vì các triệu chứng có thể nặng thêm.

Tăng năng tuyến giáp:

Giống như các thuốc chẹn beta khác, thuốc có thể che lấp các triệu chứng của tăng năng tuyến giáp.

Chậm nhịp tim:

Carvedilol gây chậm nhịp tim. Nếu nhịp tim chậm (nhịp tim < 55 nhịp/phút) thì phải giảm liều Talliton.

Phản ứng quá mẫn:

Ở những bệnh nhân có tiền sử bị phản ứng quá mẫn nặng và những người đang trong giai đoạn trị liệu giải mẫn cảm thì các thuốc chẹn beta có thể làm tăng tính mẫn cảm đối với các dị ứng nguyên cũng như tăng mức độ nặng của các phản ứng phản vệ.

Bệnh vẩy nến:

Phải cân nhắc kỹ lợi hại trước khi dùng carvedilol cho những bệnh nhân bị bệnh vẩy nến hay có tiền sử trong gia đình mắc bệnh vẩy nến.

U tế bào ưa crôm:

Chỉ dùng thuốc chẹn beta cho bệnh nhân bị u tế bào ưa crôm sau khi những bệnh nhân này đã được điều trị trước đó bằng thuốc chẹn alpha. Chưa có kinh nghiệm trong việc sử dụng carvedilol, một thuốc có cả hai đặc tính chẹn alpha và chẹn beta trong bệnh u tế bào ưa crôm, do đó phải thận trọng khi dùng thuốc nếu nghi ngờ có u tế bào ưa crôm.

Đau thắt ngực Prinzmetal:

Các thuốc chẹn beta không chọn lọc có thể gây cơn đau ngực ở bệnh nhân bị chứng đau thắt ngực Prinzmetal. Mặc dù hoạt tính chẹn alpha của carvedilol có thể ngăn ngừa tác dụng này, nhưng vì không có kinh nghiệm lâm sàng của việc dùng carvedilol trong chứng đau thắt ngực Prinzmetal cho nên phải thận trọng khi dùng thuốc cho những bệnh nhân này.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:

Đối với bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mà có xu hướng bị phản ứng co thắt phế quản, không được điều trị nội khoa bằng đường uống hay hít, thì phải thận trọng khi dùng carvedilol sau khi đã cân nhắc lợi hại.

Ở những bệnh nhân có yếu tố bẩm sinh dễ bị co thắt phế quản, thì suy hô hấp có thể xảy ra như là hậu quả của sự gia tăng lực cản trong đường không khí. Phải theo dõi kỹ bệnh nhân khi bắt đầu điều trị và khi tăng dần liều carvedilol, và phải giảm liều carvedilol nếu xảy ra co thắt phế quản trong khi điều trị (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)

Gây mê:

Phải chú ý khi tiến hành phẫu thuật với gây mê toàn thân vì có thể xuất hiện tác dụng giảm lực co cơ có tính hiệp lực giữa carvedilol và các thuốc gây mê (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci:

Khi dùng đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci thuộc loại verapamil hay diltiazem, hay các thuốc chống loạn nhịp khác thì cần phải theo dõi kỹ điện tâm đồ và huyết áp (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Các triệu chứng ngưng thuốc:

Việc ngưng điều trị (đặc biệt trong thiếu máu cơ tim cục bộ và suy tim) phải được tiến hành thận trọng trong vòng một hay hai tuần để tránh tác dụng ngược lại của thuốc.

Clonidin:

Khi ngưng điều trị phối hợp với clonidin, thì trước tiên phải giảm dần liều carvedilol, vài ngày trước khi ngưng clonidine (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Lactose:

Thuốc chứa lactose monohydrat. Không được dùng thuốc này nếu bệnh nhân có vấn đề hiếm gặp về di truyền nên không dung nạp được galactose, chứng thiếu hụt men lactase Lapp hay kém hấp thu glucose-galactose.

Sucrose:

Thuốc chứa sucrose. Không được dùng thuốc này nếu bệnh nhân có vấn đề hiếm gặp về di truyền nên không dung nạp được fructose, kém hấp thu glucose-galactose hay bị thiếu hụt men sucrase-isomaltase.

Khác:

Viên nén 12,5 mg chứa Sunset Yellow C.I. 15985 EEC 110 là chất tạo màu, có thể gây phản ứng dị ứng.

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

Các tương tác được động học:

Digoxin: Sử dụng đồng thời digoxin và carvedilol làm tăng khoảng 15% nồng độ digoxin trong huyết thanh. Cần tăng cường giám sát nồng độ digoxin khi bắt đầu, điều chỉnh liều hoặc ngưng sử dụng carvedilol.

Do carvedilol chuyển hóa bởi quá trình oxy hóa, cần thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị bởi các thuốc gây cảm ứng cytochrom P450 như rifampicin hoặc các thuốc ức chế như cimetidin do nồng độ carvedilol trong huyết thanh có thể bị giảm đi hoặc tăng lên.

Rifampicin gây cảm ứng enzym làm giảm 70% nồng độ carvedilol trong huyết thanh. Cimetidin làm tăng thêm 30% AUC của carvedilol nhưng không gây ảnh hưởng đến giá trị Cmax. Ảnh hưởng của cimetidin lên nồng độ carvedilol là tương đối yếu, do đó ít có khả năng gây ảnh hưởng trên lâm sàng.

Gia tăng nhẹ nồng độ tối thiểu trung bình của cyclosporin đã được báo cáo ở 21 bệnh nhân ghép thận bị thải ghép mạch mạn tính khi bắt đầu điều trị bằng carvedilol. Trong khoảng 30% số bệnh nhân, cần giảm liều cyclosporin để duy trì nồng độ cyclosporin trong khoảng điều trị, trong khi không cần điều chỉnh liều cyclosporin ở số bệnh nhân còn lại. Tính trung bình, liều cyclosporin được điều chỉnh giảm khoảng 20%. Do có sự biến thiên lớn giữa các cá thể trong điều chỉnh liều nên cần thiết phải theo dõi chặt chẽ nồng độ cyclosporin khi điều trị bằng carvedilol và điều chỉnh liều cyclosporin cho thích hợp.

Các tương tác dược lực học:

Thuốc gây giảm tác dụng của catecholamin: Bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc chẹn beta và một thuốc có thể gây giảm tác dụng của catecholamin (chẳng hạn reserpin và các thuốc ức chế monoamino oxidase) cần được theo dõi chặt chẽ vì có thể xảy ra hạ huyết áp và/hoặc nhịp tim chậm ở những bệnh nhân này.

Insulin và thuốc uống điều trị tiểu đường: Các thuốc chẹn beta có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của insulin hoặc các thuốc uống điều trị tiểu đường. Carvedilol có thể làm giảm hoặc che lấp các dấu hiệu của hạ đường huyết (đặc biệt là tim đập nhanh). Ở bệnh nhân sử dụng insulin hoặc các thuốc uống điều trị tiểu đường cần định kỳ kiểm tra nồng độ đường huyết.

Digoxin: sử dụng đồng thời các thuốc chẹn beta và digoxin có thể làm chậm sự dẫn truyền nhĩ thất (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Các thuốc chẹn kênh calci và các thuốc chống loạn nhịp khác: Sử dụng đồng thời carvedilol với verapamil, diltiazem, hoặc các thuốc chống loạn nhịp khác có thể làm tăng nguy cơ rối loạn dẫn truyền nhĩ thất (xem mục Cảnh báo và thận trọng). Các trường hợp rối loạn dẫn truyền (hiếm khi kèm theo rối loạn huyết động) đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời carvedilol và diltiazem. Do đó, cũng như với các thuốc chẹn beta khác, cần theo dõi huyết áp, nhịp tim và điện tâm đồ khi sử dụng đồng thời carvedilol với các thuốc uống chẹn kênh calci thuộc loại verapamil hoặc diltiazem. Chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc này theo đường tĩnh mạch cùng với carvedilol (xem mục Chống chỉ định).

Clonidin: Khi sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn beta, clonidin có thể tăng cường tác dụng hạ huyết áp và chậm nhịp tim. Khi kết thúc điều trị kết hợp carvedilol và clonidin nên dần dần ngừng điều trị carvedilol trước. Vài ngày sau đó có thể giảm dần liều clonidin để ngừng thuốc.

Các thuốc chống tăng huyết áp: Cũng như với các thuốc chẹn beta khác, carvedilol có thể tăng cường tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp khác khi sử dụng đồng thời (ví dụ thuốc đối kháng thụ thể alpha1) hoặc gây hạ huyết áp như là tác dụng phụ của thuốc.

Thuốc gây mê: Trong khi gây mê, cần cân nhắc đến khả năng xuất hiện giảm lực cơ cơ do tác dụng hiệp đồng giữa carvedilol và các thuốc gây mê.

Các thuốc chống viêm không steroid: làm giảm tác dụng hạ huyết áp của carvedilol.

Các thuốc giãn phế quản chủ vận beta: Các thuốc chẹn beta không chọn lọc trên tim có thể đối kháng tác dụng của các thuốc giãn phế quản chủ vận beta. Cần theo dõi sát bệnh nhân (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

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

Chưa có các dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai. Chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ có thai khi lợi ích của việc điều trị vượt trội nguy cơ có thể xảy ra.

Các nghiên cứu trên động vật về sự phát triển phôi, quá trình sinh đẻ và sự phát triển sau khi sinh chưa đầy đủ (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Trong các nghiên cứu trên động vật, carvedilol không gây quái thai. Khi cho thỏ dùng carvedilol, độc tính đối với thai xuất hiện khi sử dụng liều cao hơn. Chưa biết nguy cơ này có xảy ra trên người hay không. Các thuốc chẹn beta làm giảm nuôi dưỡng qua nhau thai vì thế có thể gây thai chết lưu, sảy thai và sinh non. Trong các nghiên cứu trên động vật, carvedilol qua được hàng rào nhau thai và được tiết vào trong sữa mẹ do đó cần phải tính đến khả năng ảnh hưởng của sự chẹn alpha và beta đối với thai nhi và trẻ sơ sinh khi sử dụng trên người. Các thuốc chẹn alpha và beta khác gây triệu chứng nguy cấp cho thai nhi và trẻ sơ sinh (nhịp tim chậm, hạ huyết áp, ức chế hô hấp, hạ đường huyết và hạ thân nhiệt). Tăng nguy cơ các biến chứng tim và phổi ở trẻ sơ sinh trong giai đoạn sau sinh.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy carvedilol và các chất chuyển hóa của nó được tiết vào sữa động vật mẹ. Chưa biết liệu carvedilol có được tiết vào sữa người mẹ hay không. Do đó người mẹ không nên cho con bú khi điều trị bằng carvedilol.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc:

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

Với tác dụng hạ huyết áp, Talliton ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc với mức độ thay đổi tùy từng người. Bệnh nhân dùng Talliton không nên lái xe hay vận hành máy móc nếu thấy có chóng mặt hay có các triệu chứng khác đi kèm với hạ huyết áp. Đặc biệt các triệu chứng này có thể xảy ra khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị, và khi uống rượu.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Quy ước về tần số xuất hiện theo MedDRA: rất thường gặp (>1/10), thường gặp (>1/100, < 1/10), không thường gặp (>1/1.000, <1/100), hiếm gặp (>1/10.000, <1/1.000), rất hiếm gặp (<1/10.000). Trong mỗi nhóm tần số xuất hiện, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Tần số xuất hiện các tác dụng phụ không phụ thuộc vào liều lượng, ngoại trừ trường hợp chóng mặt, thị lực bất thường và nhịp tim chậm.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:

Thường gặp: viêm phế quản, viêm phổi, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Rối loạn hệ máu và bạch huyết:

Thường gặp: thiếu máu

Hiếm gặp: giảm tiểu cầu.

Rất hiếm gặp: giảm bạch cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch:

Rất hiếm gặp: mẫn cảm (phản ứng dị ứng)

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Thường gặp: tăng cân và tăng cholesterol trong máu. Tăng đường huyết, hạ đường huyết và khó kiểm soát đường huyết hơn cũng thường gặp ở bệnh nhân có sẵn bệnh đái tháo đường (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Rối loạn tâm thần:

Rất thường gặp: trầm cảm, cảm giác mệt mỏi.

Không thường gặp: rối loạn giấc ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh:

Rất thường gặp: chóng mặt và nhức đầu, thường là nhẹ và đặc biệt xảy ra khi mới bắt đầu điều trị.

Không thường gặp: ngứa (kể cả ngứa ngát), dị cảm

Rối loạn mắt:

Thường gặp: thị lực bất thường, giảm tiết nước mắt (khô mắt), kích thích mắt.

Rối loạn tim:

Rất thường gặp: suy tim

Thường gặp: nhịp tim chậm, phù, tăng thể tích máu.

Không thường gặp: bloc nhĩ-thất, đau thắt ngực.

Rối loạn mạch:

Rất thường gặp: hạ huyết áp

Thường gặp: hạ huyết áp thể đứng, giảm tuần hoàn ngoại biên (chân tay lạnh, bệnh mạch ngoại biên, làm nặng thêm hội chứng Raynaud).

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:

Thường gặp: khó thở, phù phổi, cơn hen ở bệnh nhân có cơ địa hen.

Hiếm gặp: nghẹt mũi

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu, đau bụng.

Không thường gặp: táo bón.

Hiếm gặp: khô miệng.

Rối loạn hệ gan mật:

Rất hiếm gặp: tăng nồng độ alanin-aminotransferase (ALT), aspartate-aminotransferase (AST), gamma-glutamyl-transferase (GGT) trong huyết thanh.

Rối loạn da và mô dưới da:

Không thường gặp: phản ứng trên da (chẳng hạn ban dị ứng, viêm da, ngứa, phản ứng giống liken phẳng, tăng tiết mồ hôi). Có thể xảy ra tổn thương da dạng vảy nến hoặc gây nặng thêm các thương tổn đã có trên da, rụng tóc.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Thường gặp: đau ở các đầu chi

Rối loạn thận và đường tiết niệu:

Thường gặp: suy thận cấp và bất thường chức năng thận ở bệnh nhân có bệnh mạch máu lan tỏa và/hoặc suy giảm chức năng thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng), rối loạn tiểu tiện.

Rất hiếm gặp: tiểu tiện không tự chủ ở nữ giới.

Rối loạn hệ sinh sản và ngực:

Không thường gặp: rối loạn cương cứng.

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc:

Rất thường gặp: suy nhược (bao gồm cả mệt mỏi).

Thường gặp: đau.

Trong suy thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp:

Tác dụng của carvedilol đối với sự mắc bệnh và tử vong được khảo sát trong một nghiên cứu pha III, ngẫu nhiên, mù kép, tiến hành song song giữa 2 nhóm bệnh nhân suy thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp, suy tim lâm sàng được xác định hoặc không. Bảng sau ghi các tác dụng không mong muốn xảy ra với nhóm sử dụng carvedilol với tần suất $\geq 2\%$, hoặc các tác dụng không mong muốn có tần suất cao hơn quan sát được ở nhóm giả dược.

Bảng các tác dụng không mong muốn xảy ra với nhóm sử dụng carvedilol với tần suất $\geq 2\%$, hoặc các tác dụng không mong muốn có tần suất cao hơn quan sát được ở nhóm giả dược

<i>Phân loại hệ cơ quan/Tác dụng không mong muốn</i>	<i>Nhóm giả dược N=980/ Số lượng (%)</i>	<i>Nhóm dùng carvedilol N=969/ Số lượng (%)</i>
<i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</i>		
Viêm phế quản	22 (2,2)	29 (3,0)
Viêm phổi	40 (4,1)	41 (4,2)
Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên	66 (6,7)	66 (6,8)
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	13 (1,3)	19 (2,0)
<i>Rối loạn hệ máu và bạch huyết</i>		
Thiếu máu	20 (2,0)	35 (3,6)
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>		
Tăng đường huyết	30 (3,1)	30 (3,1)
<i>Rối loạn tâm thần</i>		
Trầm cảm	15 (1,5)	25 (2,6)
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>		
Chóng mặt	105 (10,7)	144 (14,9)
Ngất	19 (1,9)	38 (3,9)
<i>Rối loạn tim</i>		
Suy tim	142 (14,5)	149 (15,4)
Nhịp tim chậm	37 (3,8)	63 (6,5)
<i>Rối loạn mạch</i>		
Hạ huyết áp	114 (11,6)	176 (18,2)
Tăng huyết áp	77 (7,9)	79 (8,2)
Bệnh mạch ngoại biên	16 (1,6)	30 (3,1)
Hạ huyết áp thể đứng	9 (0,9)	20 (2,1)
<i>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>		
Khó thở	88 (9,0)	94 (9,7)
Phù phổi	31 (3,2)	42 (4,3)
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>		
Tiêu chảy	31 (3,2)	35 (3,6)
Khó tiêu	21 (2,1)	23 (2,4)
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>		
Suy thận	9 (0,9)	25 (2,6)
<i>Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc</i>		
Phù ngoại biên	28 (2,9)	43 (4,4)
Đau	18 (1,8)	21 (2,2)
Suy nhược	56 (5,7)	66 (6,8)

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

Sử dụng quá liều:

Quá liều có thể dẫn đến hạ huyết áp nặng, nhịp tim chậm, suy tim, choáng do tim và suy tâm thu. Ngoài ra có thể xảy ra khó thở, co thắt phế quản, nôn, mất tri giác, co giật toàn thân.

Xử trí:

Rửa dạ dày hay gây nôn có thể giúp ích trong vòng vài giờ sau khi uống thuốc.

Ngoài các biện pháp tổng quát, phải theo dõi và điều chỉnh các thông số sinh tồn, nếu cần thiết áp dụng các biện pháp trong điều kiện chăm sóc tích cực. Có thể áp dụng các biện pháp hỗ trợ sau đây:

- Đặt bệnh nhân ở tư thế nằm.
- Nếu nhịp tim chậm nhiều: tiêm tĩnh mạch 0,5 mg đến 2 mg atropin. Để hỗ trợ chức năng tim mạch: đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 mg đến 10 mg glucagon, sau đó có thể truyền dịch chậm 2 mg đến 5 mg/giờ.
- Dùng các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm tùy theo cân nặng và đáp ứng điều trị: dobutamin, isoprenalin, orciprenalin hay epinephrin. Nếu cần tác dụng tăng lực cơ cơ thì xem xét dùng các thuốc ức chế phosphodiesterase như milrinon. Nếu nhịp tim chậm không đáp ứng với điều trị nội khoa thì cần phải đặt máy điều nhịp.
- Nếu hạ huyết áp nặng thì có thể cho dịch truyền tĩnh mạch.
- Nếu có giãn mạch ngoại biên nặng (tụt huyết áp với tay chân ấm) thì cần dùng norepinephrin cùng với việc theo dõi liên tục các thông số tuần hoàn.
- Nếu có co thắt phế quản thì dùng thuốc chủ vận thụ thể β_2 dưới dạng khí dung hay theo đường tĩnh mạch hoặc phải dùng aminophyllin.
- Nếu có co giật do nguyên nhân trung tâm thì tiêm tĩnh mạch chậm diazepam hay clonazepam.
- Trong trường hợp quá liều mà có sốc nặng thì phải áp dụng các biện pháp hỗ trợ trong một thời gian dài, vì có thể xảy ra tăng thời gian bán hủy và tái phân bố carvedilol từ các ngăn ở sâu.

Thời gian áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ tùy thuộc vào mức độ nặng của quá liều, do đó cần phải tiếp tục cho đến khi tình trạng của bệnh nhân được ổn định.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học:

Nhóm tác dụng dược lý trị liệu: thuốc chẹn alpha và beta, mã ATC: C07A G02.

Carvedilol là một thuốc chẹn thụ thể gây tiết adrenalin đa hiệu lực thuộc thế hệ thứ ba, thuốc cũng đối kháng với các thụ thể α_1 , β_1 và β_2 . Carvedilol cũng có tác dụng bảo vệ các cơ quan cơ thể với tác dụng chống oxy hóa mạnh và tiêu diệt các gốc tự do. Carvedilol là một hỗn hợp racemic của 2 đồng phân lập thể. Các đồng phân R (+) và S (-) có tác dụng chẹn α_1 và chống oxy hóa tương tự nhau. Carvedilol ức chế không chọn lọc thụ thể β_1 và β_2 , tác dụng này là của đồng phân S (-). Carvedilol tự bản chất không có hoạt tính giống thần kinh giao cảm, và giống như propranolol nó có các đặc tính làm ổn định màng. Với tác dụng chẹn beta, carvedilol ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, gây giảm phóng thích renin, do đó đôi khi gây giữ nước. Carvedilol ức chế sự tăng sinh của tế bào cơ trơn trên thành mạch máu.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, carvedilol đã được chứng minh rằng các stress do oxy hóa giảm đi ở những bệnh nhân điều trị bằng carvedilol.

Do chẹn chọn lọc thụ thể α_1 nên carvedilol làm giảm sức cản của mạch máu ngoại biên. Carvedilol làm giảm sự tăng huyết áp gây nên bởi chất chủ vận thụ thể α_1 phenylephrin, nhưng không có tác dụng với sự tăng huyết áp do angiotensin II.

Carvedilol không ảnh hưởng đến lipid máu. Nó không làm thay đổi tỷ lệ lipoprotein tỷ trọng cao so với lipoprotein tỷ trọng thấp (HDL/LDL).

Kết quả các nghiên cứu lâm sàng với carvedilol:

Khi dùng cho bệnh nhân tăng huyết áp, carvedilol làm hạ huyết áp do sự kết hợp của chẹn thụ thể beta và giãn mạch do chẹn thụ thể α_1 . Tác dụng hạ huyết áp của carvedilol không liên quan đến sự tăng tổng sức cản mạch ngoại biên của các thuốc chẹn beta đơn thuần. Nhịp tim giảm nhẹ khi dùng thuốc. Dòng máu qua thận và chức năng thận không thay đổi ở bệnh nhân bị đau thắt ngực. Carvedilol không ảnh hưởng đến thể tích tâm thu và giảm tổng sức cản mạch ngoại biên. Nó không tác động tiêu cực tới sự tưới máu các cơ quan của cơ thể và tuần hoàn của các động mạch cung cấp máu cho các bộ phận bao gồm động mạch thận, cơ xương, cánh tay, chân, da, não cũng như động mạch cảnh. Tấn suất xảy ra lạnh đầu chi và nhanh mệt mỏi khi tập thể dục thường xảy ra khi điều trị bằng các thuốc chẹn beta không có tác dụng giãn mạch giảm đi. Tác dụng lâu dài của carvedilol trong điều trị tăng huyết áp được kiểm chứng trong một số nghiên cứu lâm sàng tiến hành với thuốc gốc. Tác dụng hạ huyết áp của thuốc đạt được nhanh chóng, sau khi dùng thuốc tối đa 2-3 giờ và kéo dài trong 24 giờ. Trong điều trị kéo dài, tác dụng tối đa có thể đạt được trong vòng 3 đến 4 tuần.

Ở bệnh nhân có bệnh mạch vành, carvedilol có tác dụng chống thiếu máu cục bộ và chống đau thắt ngực, điều này có thể được kiểm chứng trong khi điều trị lâu dài. Trong các nghiên cứu huyết động cấp tính, carvedilol làm giảm đáng kể nhu cầu oxy của cơ tim và sự hoạt

động quá mạnh của thần kinh giao cảm. Carvedilol làm giảm tiền gánh (áp lực động mạch phổi, áp lực mao mạch phổi) và cả hậu gánh (tổng sức cản ngoại vi).

Trong các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành với thuốc gốc ở bệnh nhân suy tim mạn tính, carvedilol làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do các nguyên nhân khác nhau và tần suất nhập viện. Trong nghiên cứu COPERNICUS, carvedilol đã được chứng minh có hiệu quả và được dung nạp tốt kể cả ở bệnh nhân suy tim nặng. Carvedilol làm tăng phân suất tống máu và giảm bớt triệu chứng của suy tim mạn do hoặc không do thiếu máu cục bộ. Tác dụng của carvedilol đã được chứng minh phụ thuộc vào liều dùng. Trong nghiên cứu COMET, sử dụng carvedilol như là một phần của trị liệu chuẩn cho kết quả là làm giảm tỷ lệ tử vong nhiều hơn đáng kể so với thuốc đối chứng metoprolol.

Suy thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp:

Trong một nghiên cứu mù đôi có kiểm soát giả dược được tiến hành trên 1959 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có phân suất tống máu thất trái $\leq 40\%$ hoặc chỉ số vận động thành $\leq 1,3$ (có hoặc không có triệu chứng suy tim). Trong nghiên cứu này, carvedilol không gây giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê một trong các chỉ số chính, tổng tỷ lệ tử vong hoặc nhập viện do các nguyên nhân tim mạch (giảm 8% so với giả dược, $p=0,297$), nhưng gây giảm đáng kể 23% tổng tỷ lệ tử vong, giảm 29% tổng tỷ lệ tử vong hoặc tai biến sau nhồi máu cơ tim không tử vong, giảm 25% ($p=0,024$) tỷ lệ tử vong do tim mạch và giảm 41% tỷ lệ nhập viện do nhồi máu cơ tim không tử vong. Một phân tích bổ sung cho thấy carvedilol làm giảm đáng kể 17% ($p=0,019$) các trường hợp tử vong hoặc phải nhập viện do các vấn đề tim mạch nguy hiểm.

Đặc tính dược động học

Hấp thu:

Carvedilol, được hấp thu nhanh chóng từ đường tiêu hóa. Thuốc được chuyển hóa ban đầu mạnh tại gan, do đó sinh khả dụng qua đường uống vào khoảng 25%. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống thuốc. Carvedilol có dược động học tuyến tính, nghĩa là nồng độ thuốc trong huyết tương tỷ lệ theo liều lượng thuốc đưa vào cơ thể. Sử dụng thuốc đồng thời với thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng và nồng độ của thuốc trong huyết thanh, tuy nhiên có thể làm kéo dài thời gian để thuốc đạt được nồng độ đỉnh trong huyết thanh.

Phân bố:

Carvedilol là một thuốc có tính ưa mỡ cao, và được gắn vào protein huyết tương đến 98-99%. Thể tích phân bố biểu kiến vào khoảng 2 L/kg.

Chuyển hóa:

Ở người, carvedilol được biến đổi thành nhiều chất chuyển hóa; đường thải trừ chủ yếu của các chất chuyển hóa này là đường mật. Tỷ lệ chuyển hóa ban đầu tại gan sau khi uống là 60-75%.

Vòng tuần hoàn gan ruột của carvedilol được quan sát thấy ở các nghiên cứu trên động vật.

Carvedilol được chuyển hóa chủ yếu tại gan, phần lớn do quá trình liên hợp glucuronid. Quá trình khử methyl và hydroxyl hóa vòng phenol tạo ra 3 chất chuyển hóa có hoạt tính chẹn thụ thể beta. Kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy chất chuyển hóa 4'-hydroxyphenol có hoạt tính chẹn thụ thể beta mạnh gấp 13 lần so với carvedilol. Ba chất chuyển hóa có hoạt tính có tác dụng giãn mạch yếu hơn carvedilol. Nồng độ trong huyết thanh của 3 chất có hoạt tính bằng 1 phần 10 nồng độ carvedilol. Hai chất chuyển hóa hydroxy-carbazol có tác dụng chống oxy hóa mạnh gấp 30 đến 80 lần so với carvedilol.

Thải trừ:

Thời gian bán thải trung bình của carvedilol vào khoảng 6 giờ, thanh thải trong huyết tương 500-700 mL/phút. Đường bài tiết chủ yếu là đường mật, thải trừ chủ yếu qua phân. Một phần nhỏ được thải trừ qua thận dưới dạng các chất chuyển hóa.

Bệnh nhân suy thận:

Điều trị lâu dài với carvedilol không làm giảm sự tươi máu ở thận và độ lọc của tiểu cầu thận không bị thay đổi.

Giá trị AUC huyết thanh, thời gian bán thải và nồng độ đỉnh C_{max} không thay đổi đáng kể ở bệnh nhân tăng huyết áp và suy thận. Ở bệnh nhân suy thận, thải trừ của carvedilol qua thận giảm, nhưng các thông số dược động học chỉ thay đổi rất ít.

Các nghiên cứu lâm sàng với thuốc gốc đã chứng minh carvedilol là thuốc hạ huyết áp hiệu quả trong tăng huyết áp do thận, trong suy tim mạn tính và ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo hoặc ghép thận. Carvedilol hạ huyết áp từ từ ở cả ngày chạy thận và ngày nghỉ chạy thận và hiệu quả hạ huyết áp của nó tương tự như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Carvedilol không được loại bỏ khỏi cơ thể bởi quá trình lọc máu, có thể là do thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương và không thể qua được màng thẩm tách.

Dựa trên các nghiên cứu so sánh ở bệnh nhân chạy thận, có thể kết luận rằng carvedilol có hiệu quả hơn và được dung nạp tốt hơn các thuốc chẹn kênh calci.

Bệnh nhân suy gan:

Trong trường hợp suy gan nặng, sinh khả dụng của carvedilol tăng lên nhiều (đến 80%) do chuyển hóa ban đầu ở gan bị giảm. Trong bệnh xơ gan, sinh khả dụng của carvedilol cao gấp 4 lần và nồng độ đỉnh trong huyết thanh cao gấp 5 lần so với ở người khỏe mạnh. Do đó, chống chỉ định dùng carvedilol khi bị suy gan nặng.

Người già:

Ở bệnh nhân bị tăng huyết áp, dược động học của carvedilol không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác của bệnh nhân. Một nghiên cứu lâm sàng được tiến hành với thuốc gốc cho thấy chưa có sự khác biệt về các tác dụng không mong muốn xảy ra. Tương tự như thế, không có sự khác biệt về các tác dụng không mong muốn xảy ra trong một nghiên cứu lâm sàng khác được tiến hành trên người già bị bệnh mạch vành.

Trẻ em:

Dữ liệu về dược động học của thuốc khi sử dụng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi còn hạn chế.

Bệnh nhân đái tháo đường:

Ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 bị tăng huyết áp, carvedilol không ảnh hưởng đến đường huyết khi nhịn đói và sau khi ăn và mức glycated haemoglobin A_{1c}, và không cần phải điều chỉnh liều của các thuốc trị đái tháo đường. Trong nghiên cứu GEMINI được tiến hành với thuốc gốc ở bệnh nhân đái tháo đường bị tăng huyết áp, carvedilol không làm ảnh hưởng đến nồng độ HbA_{1c} trong khi metoprolol làm tăng nồng độ này.

Ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2, carvedilol không gây ảnh hưởng đáng kể đến kết quả thử dung nạp glucose. Ở bệnh nhân tăng huyết áp không bị đái tháo đường mà có giảm nhạy cảm với insulin (bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa) thì carvedilol làm tăng nhạy cảm với insulin. Các kết quả tương tự cũng được báo cáo ở các nghiên cứu trên bệnh nhân tăng huyết áp bị đái tháo đường tít 2.

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư được tiến hành trên chuột cống và chuột nhắt cho thấy không có bằng chứng thuốc có khả năng gây ung thư khi dùng với liều cao gấp 38-100 lần liều tối đa khuyến cáo cho người.

Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* trên động vật có vú và không có vú không cho thấy carvedilol có khả năng gây đột biến gen.

Khi cho chuột cống đang mang thai dùng carvedilol với liều có thể gây độc cho chuột mẹ (cao gấp 100 lần liều khuyến cáo dùng cho người) gây giảm khả năng sinh sản. Trong khi liều dùng cao gấp 30 lần liều khuyến cáo dùng cho người gây chậm phát triển của động vật con sinh ra. Độc tính đối với phôi thai được quan sát thấy khi cho chuột cống và thỏ dùng với liều cao gấp 38 đến 100 lần liều khuyến cáo cho người nhưng không quan sát thấy dị tật của động vật con.

CÁC ĐẶC TÍNH CỦA THUỐC

Tính tương kỵ:

Không áp dụng.

Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Những lưu ý đặc biệt khi bảo quản:

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm.

Để xa tầm tay trẻ em.

Quy cách đóng gói:

Viên nén Talliton 6,25 mg: Thuốc đựng trong vỉ OPA/Al/PVC//Al. Hộp 2 vỉ x 7 viên nén.

Viên nén Talliton 12,5 mg và 25 mg: Thuốc đựng trong vỉ OPA/Al/PVC//Al. Hộp 2 vỉ x 14 viên nén.

NHÀ SẢN XUẤT

EGIS PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED COMPANY

Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38, Hungary

Nhà máy: 1165 Budapest, Bökényföldi út 118-120., Hungary



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Nguyễn Huy Hùng

