

[illegible]

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG

- Các hợp chất đã được thử nghiệm trong các nghiên cứu được động học lâm sàng bao gồm hydrochlorothiazide, warfarin, digoxin, thuốc tránh thai đường uống ethinylestradiol/levonorgestrel, glibenclamide, nifedipine và enalapril. Kết quả cho thấy không có tương tác được động học có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc này.
- Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác (ví dụ: heparin) có thể làm tăng nồng độ kali. Nên thực hiện theo dõi kali khi thích hợp.
- Nhiều nồng độ và độc tính của huyết thanh có thể tăng hồi phục được đã được báo cáo trong quá trình sử dụng đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với AIIIRAs. Không nên sử dụng candesartan với lithium. Nếu cần kết hợp nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithium trong huyết thanh.
- Khi AIIIRAs được dùng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (các thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (> 3g/ngày) và NSAID không chọn lọc), có thể gây suy giảm huyết áp.
- Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển, sử dụng đồng thời AIIIRAs và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận kém. Nên thận trọng thực hiện việc kết hợp này, đặc biệt là cho người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và nên xem xét theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời, và định kỳ sau đó.
- Sử dụng ở trẻ em: các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn và chưa có báo cáo về các nghiên cứu trên trẻ em.

Tương kỵ của thuốc: (không áp dụng).
TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

- Tác dụng không mong muốn trong điều trị tăng huyết áp:
- Các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát cho thấy các tác dụng không mong muốn nhẹ và thoáng qua, và không có mối liên hệ với liều lượng hoặc tuổi tác. Tỷ lệ ngưng điều trị do tác dụng không mong muốn với candesartan cilexetil (3,1%) và giả dược (3,2%).
 - Trong một phân tích tổng hợp dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của bệnh nhân tăng huyết áp, các tác dụng không mong muốn với candesartan cilexetil được xác định dựa trên tỷ lệ các tác dụng không mong muốn của candesartan cilexetil cao hơn ít nhất 1% so với tỷ lệ mắc phải với giả dược. Theo định nghĩa này, các tác dụng không mong muốn thường gặp là chóng mặt, mất thăng bằng, đau đầu và nhiễm trùng đường hô hấp.
 - Bảng dưới đây thể hiện các phản ứng không mong muốn từ các thử nghiệm lâm sàng và thực tế sử dụng trong điều trị.
 - Các tần số được sử dụng trong các bảng ở mức này là: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000).

Các hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Viêm nhiễm và hoại tử	Thường gặp	Viêm đường hô hấp
Rối loạn hệ thống máu	Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hiếm gặp	Tăng kali huyết, hạ natri huyết
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Chóng mặt, mất thăng bằng, đau đầu
Rối loạn hô hấp	Rất hiếm gặp	Ho
lồng ngực và trung thất		
Rối loạn da dầy ruột	Rất hiếm gặp	Buồn nôn
	Chưa rõ tần suất	Tiểu chảy
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp	Tăng enzym gan, chức năng gan bất thường hoặc viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm gặp	Phù mạch, phát ban, mề đay, ngứa
Rối loạn cơ xương	Rất hiếm gặp	Đau lưng, đau khớp, đau cơ
và mô liên kết		
Rối loạn thần và tiết niệu	Rất hiếm gặp	Suy thận, bao gồm suy thận ở những bệnh nhân nhạy cảm (xem Thận trọng)

Các kết quả thử nghiệm

Nhìn chung, candesartan cilexetil không có ảnh hưởng gan trong về mặt lâm sàng đối với các thử nghiệm trong phòng thí nghiệm thường. Đối với các chất ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone khác, người ta đã thấy một lượng nhỏ hemoglobin bị giảm. Việc theo dõi đường huyết các biến số thông thường trong phòng thí nghiệm là không cần thiết với bệnh nhân đang dùng candesartan cilexetil. Tuy nhiên, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinine trong huyết thanh ở bệnh nhân suy thận.

- Bệnh nhi:**
- Sự an toàn của candesartan cilexetil được theo dõi ở 255 trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến <18 tuổi bị tăng huyết áp, nghiên cứu hiệu quả lâm sàng trong 4 tuần và nghiên cứu mở trong 1 năm. Gần như tất cả các hệ cơ quan khác nhau, tần suất các tác dụng không mong muốn ở trẻ em nằm trong phạm vi thường gặp/ít gặp. Mặc dù tính chất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn tương tự như ở người lớn (xem bảng trên), tác suất của tất cả các tác dụng không mong muốn, cao hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên, đặc biệt là:
- Nhiều đau, chóng mặt và nhiễm trùng đường hô hấp trên, là những tác dụng không mong muốn rất thường gặp (≥ 1/10) ở trẻ em và thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10) ở người lớn.

- Ho: rất thường gặp (> 1/10) ở trẻ em và rất hiếm gặp (<1/10.000) ở người lớn.
- Phát ban: rất thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10) ở trẻ em và rất hiếm gặp (<1/10.000) ở người lớn.
- ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100) tăng kali huyết, hạ natri huyết và chức năng gan bất thường ở trẻ em và rất hiếm gặp (< 1/10.000) ở người lớn.
- Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10) rối loạn nhịp xoang, viêm mũi họng, rất thường gặp (≥ 1/10) sốt và đau vòm họng là tình trạng ở trẻ em; nhưng không có báo cáo ở người lớn. Tuy nhiên, đây là những bệnh thông thường thời thơ ấu và có tính chất tạm thời. Hồ sơ an toàn tổng thể đối với candesartan cilexetil ở bệnh nhi không khác biệt đáng kể so với hồ sơ an toàn ở người lớn.

- Tác dụng không mong muốn trong điều trị suy tim:**
- Các tác dụng không mong muốn của thuốc ở bệnh nhân suy tim tùy thuộc tính chất được lý của thuốc và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân. Trong chương trình lâm sàng CHARM, so sánh candesartan cilexetil với liều tới 32mg (n = 3.804) với giả dược (n = 3.796), 21,0% nhóm candilartan cilexetil và 16,1% nhóm giả dược đã phải ngừng điều trị vì các tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo là tăng kali huyết, hạ huyết áp và suy thận. Những biểu hiện này thường gặp hơn ở những bệnh nhân trên 70 tuổi, bệnh nhân tiểu đường hoặc những đối tượng sử dụng các sản phẩm thuốc khác ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, đặc biệt là thuốc ức chế enzym chuyển và/hoặc spironolactone.
 - Bảng dưới đây trình bày các tác dụng không mong muốn từ các thử nghiệm lâm sàng và những kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc.

Các hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Tăng kali huyết
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hiếm gặp	Hạ natri huyết
Rối loạn mạch	Thường gặp	Chóng mặt, đau đầu
Rối loạn hô hấp	Rất hiếm gặp	Hạ huyết áp
lồng ngực và trung thất		Ho
Rối loạn da dầy ruột	Rất hiếm gặp	Buồn nôn
	Chưa rõ tần suất	Tiểu chảy
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp	Tăng enzym gan, chức năng gan bất thường hoặc viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm gặp	Phù mạch, phát ban, mề đay, ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất hiếm gặp	Đau lưng, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thần và tiết niệu	Thường gặp	Suy thận, bao gồm suy thận ở những bệnh nhân nhạy cảm (xem Thận trọng)

Các phát hiện trong phòng thí nghiệm

Phổ biến là tăng kali huyết và suy thận ở những bệnh nhân dùng candesartan cilexetil để điều trị suy tim. Nên theo dõi định kỳ creatinine và kali huyết thanh.

- QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**
- Quá liều:**
- Dựa trên các đánh giá về dược lý, biểu hiện chính của quá liều giống như triệu chứng của hạ huyết áp và chóng mặt. Trong các báo cáo trường hợp quá liều riêng biệt (lên đến 672mg candesartan cilexetil), bệnh nhân đã hồi phục bình thường.
 - Không có dữ liệu về sử dụng thuốc quá liều, không dùng quá liều chỉ định của thuốc.
- Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:**
- Nếu bệnh nhân có biểu hiện hạ huyết áp, cần lưu ý điều trị triệu chứng và theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Đặt bệnh nhân nằm ngửa với hai chân nâng cao. Nếu vẫn chưa hiệu quả, nên tăng thể tích huyết tương bằng cách truyền dịch, ví dụ, dung dịch muối đẳng trương. Có thể sử dụng các sản phẩm thuốc điều trị giao cảm nếu cần biện pháp nếu trên không đủ hiệu quả.
 - Chạy thận nhân tạo không loại bỏ được candesartan cilexetil.

- ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:**
- Nhóm dược lý và mã ATC: thuốc đối kháng Angiotensin II, mã ATC: C09CA06
 - Cơ chế tác dụng:
 - Angiotensin II là hormone vận mạch chính của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone và đóng vai trò trong sinh lý bệnh tăng huyết áp, suy tim và các rối loạn tim mạch khác. Nó cũng có một vai trò trong sinh bệnh học phì đại cơ quan cuối và tổn thương. Các tác dụng sinh lý bệnh chính của angiotensin II, như gây co mạch, kích thích aldosterone, điều hòa cân bằng nội môi và nước và kích thích tăng trưởng tế bào, thông qua trung gian thụ thể loại 1 (AT1).
 - Candesartan cilexetil thích hợp để sử dụng bằng đường uống. Nó nhanh chóng được chuyển hóa thành chất hoạt động candesartan, bằng cách thủy phân ester trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa. Candesartan là một AIIIRA, chọn lọc cho các thụ thể AT1, liên kết chặt chẽ và phân ly chậm từ thụ thể. Nó không có hoạt động chủ vận.
 - Candesartan không ức chế ACE, chuyển angiotensin I thành angiotensin II và làm thoái hóa bradykinin. Không có tác dụng đối với ACE và không có tác dụng ức chế bradykinin hoặc chất P. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát so sánh candesartan với thuốc ức chế ACE, tỷ lệ ho thấp hơn ở bệnh nhân dùng candesartan cilexetil. Candesartan không liên kết hoặc chặn các thụ thể hormon hoặc các kênh ion khác được biết là quan trọng trong điều hòa tim mạch.

Việc đối kháng của các thụ thể angiotensin II (AT1) dẫn đến tăng liều liên quan đến việc tăng nồng độ renin trong huyết tương, nồng độ angiotensin I và angiotensin II và giảm nồng độ aldosterone trong huyết tương.

- ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:**
- Hấp thu và phân phối**
- Sau khi uống, candesartan cilexetil được chuyển thành chất hoạt động candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan là khoảng 40% sau khi dùng dung dịch candesartan cilexetil. Sinh khả dụng tương đối của dạng viên so với dạng dạng dung dịch uống cũng hàm lượng là khoảng 34% và rất ít thay đổi. Do đó, sinh khả dụng tuyệt đối ước tính của dạng viên là 14%. Đạt nồng độ đỉnh tối đa trong huyết thanh (C_{max}) 3-4 giờ sau khi uống thuốc. Nồng độ trong huyết thanh candesartan tăng tuyến tính khi tăng liều trong khoảng liều điều trị. Không có sự khác biệt liên quan đến giới tính trong dược động học của candesartan. Diện tích dưới đường cong (AUC) của candesartan không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thực phẩm.
 - Candesartan liên kết cao với protein huyết tương (hơn 99%). Thể tích phân bố của candesartan là 0,1 l/kg.
 - Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng bởi thực phẩm.

- Chuyển hóa và thải trừ:**
- Candesartan được loại bỏ chủ yếu ở dạng không thay đổi qua nước tiểu và mật và chỉ ở một lượng nhỏ được loại bỏ bằng chuyển hóa ở gan (CYP2C9). Các nghiên cứu tương tác thuốc cho thấy không có tác dụng đối với CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu in vitro, sẽ không có tương tác nào xảy ra ở vivo với các thuốc mà sự chuyển hóa phụ thuộc vào cytochrom P450 isoenzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3. Thời gian bán hủy cuối cùng của candesartan là khoảng 9 giờ. Không có sự tích lũy sau nhiều liều.
 - Tổng độ thanh thải trong huyết tương của candesartan là khoảng 0,37ml/phút/kg, với độ thanh thải ở thận khoảng 0,19ml/phút/kg. Thận đào thải candesartan bằng lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau một liều uống được đánh dấu 14^C candesartan cilexetil, khoảng 26% liều được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng candesartan và 7% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt động trong khi khoảng 56% liều được tìm thấy trong phân là candesartan và 10% là chất chuyển hóa không hoạt động.

- Dược động học nhóm bệnh nhân đặc biệt**
- Ở người cao tuổi (trên 65 tuổi) C_{max} và AUC của candesartan tăng tương ứng khoảng 50% và 80% so với đối tượng trẻ tuổi. Tuy nhiên, đáp ứng huyết áp và tỷ lệ các tác dụng không mong muốn là tương tự nhau sau khi uống một liều candesartan cilexetil ở bệnh nhân trẻ tuổi và người già (xem Liều lượng và cách dùng).
 - Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình C_{max} và AUC của candesartan tăng khi dùng liều lặp lại lần lượt khoảng 50% và 70%, nhưng t_{1/2} không thay đổi, so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Những thay đổi tương ứng ở bệnh nhân suy thận nặng lần lượt khoảng 50% và 110%. t_{1/2} cuối của candesartan đã tăng gấp đôi ở bệnh nhân suy thận nặng. AUC của candesartan ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo tương tự như ở bệnh nhân suy thận nặng.
 - Trong hai nghiên cứu, cả hai bệnh nhân bị suy gan nhẹ đến trung bình, có sự gia tăng AUC trung bình của candesartan khoảng 20% trong một nghiên cứu và 80% trong nghiên cứu khác (xem mục Liều lượng và cách dùng). Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân suy gan nặng.

- Bệnh nhi:**
- Tính chất dược động học của candesartan được đánh giá ở trẻ tăng huyết áp từ 1 đến <6 tuổi và 6 đến <17 tuổi trong hai nghiên cứu PK đơn liều.
 - Ở trẻ em từ 1 đến <6 tuổi, 10 trẻ cân nặng 10 đến <25 kg nhận được một liều duy nhất 0,2mg/kg dạng hỗn dịch uống. Không có mối tương quan giữa C_{max} và AUC với tuổi hoặc cân nặng. Không thu thập được dữ liệu thải trừ; do đó, không rõ khả năng có mối tương quan giữa thải trừ và trọng lượng / tuổi trong nhóm bệnh nhân này.
 - Ở trẻ em từ 6 đến <17 tuổi, 22 trẻ nhận được một liều duy nhất là 16 mg. Không có mối tương quan giữa C_{max} và AUC với tuổi. Tuy nhiên, trong lượng đường như tương quan đáng kể với C_{max} (p = 0,012) và AUC (p = 0,011). Không thu thập được dữ liệu thanh thải, do đó không rõ khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và trọng lượng/tuổi trong nhóm bệnh nhân này.
 - Trẻ em > 6 tuổi có phơi nhiễm tương tự như người lớn khi cho uống cùng một liều.
 - Dược động học của candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi <1 tuổi.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ, 3 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ, 20 vỉ x 10 viên nén.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG VIDIPHA
184/2 Lê Văn Sỹ, Phường 10, Quận Phú Nhuận, TP HCM
ĐT: (84 - 28) - 38440108 Fax: (84 - 28) - 38440448
Cơ sở sản xuất: CHI NHANH CÔNG TY CPDP T.Ư VIDIPHA BÌNH DƯƠNG
Khu phố Tân Bình, Phường Tân Hiệp, Thị xã Tân Uyên, Tỉnh Bình Dương