



CANDOVAS 8

Viên nén Candesartan cilexetil 8 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén có chứa:

Hoạt chất:

Candesartan cilexetil..... 8 mg.

Tá dược vừa đủ: Lactose monohydrate 200, microcrystalline cellulose 101, croscarmellose sodium, polyethylene glycol 6000, povidone K30, magnesium stearate.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, hai mặt khum, một mặt có vạch chia liều, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lạnh lặn. Có thể bẻ đôi viên thuốc.

CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định để:

- Điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở người lớn.
- Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến dưới 18 tuổi.
- Điều trị suy tim và suy giảm chức năng tâm thu thất trái ở người lớn (phân suất tổng máu thất trái $\leq 40\%$) khi không dung nạp thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) hoặc sử dụng phối hợp với thuốc ức chế men chuyển ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, khi các chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid không được dung nạp, mặc dù đây là biện pháp tối ưu.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Tăng huyết áp

Khuyến cáo liều khởi đầu và liều duy trì hằng ngày của candesartan cilexetil là 8 mg x 1 lần/ngày. Hầu hết hiệu quả hạ huyết áp đạt được trong vòng 4 tuần. Một số bệnh nhân không được kiểm soát huyết áp đầy đủ có thể tăng liều đến 16 mg x 1 lần/ngày và tối đa là 32 mg x 1 lần/ngày. Điều chỉnh liều dùng theo đáp ứng huyết áp.

Có thể dùng candesartan cilexetil cùng với các thuốc hạ huyết áp khác. Phối hợp với hydrochlorothiazide đã được chứng minh là có tác dụng hiệp đồng hạ huyết áp với các liều candesartan cilexetil khác nhau.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở người cao tuổi.

Bệnh nhân giảm thể tích nội mạch

Có thể cân nhắc sử dụng liều khởi đầu là 4 mg ở bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp, như những bệnh nhân có thể bị giảm thể tích máu.

Suy thận

Liều khởi đầu là 4 mg ở bệnh nhân bị suy thận, bao gồm bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Nên điều chỉnh liều dùng theo đáp ứng. Có ít kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối ($Cl_{creatinin} < 15$ mL/phút).

Suy gan

Khuyến cáo liều khởi đầu là 4 mg x 1 lần/ngày ở bệnh nhân suy gan từ nhẹ đến vừa. Có thể điều chỉnh liều dùng theo đáp ứng. Chống chỉ định candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

Bệnh nhân da đen

Ở bệnh nhân da đen, tác dụng hạ huyết áp của candesartan ít rõ ràng hơn so với bệnh nhân khác. Do đó, cần điều chỉnh liều và điều trị kết hợp để kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân da đen thường xuyên hơn so với bệnh nhân khác.

Trẻ em

Trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến dưới 18 tuổi:

Khuyến cáo liều khởi đầu là 4 mg x 1 lần/ngày.

- Trẻ em < 50 kg: bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ, có thể tăng liều đến tối đa 8 mg x 1 lần/ngày.

- Trẻ em ≥ 50 kg: bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ, có thể tăng liều đến 8 mg x 1 lần/ngày và sau đó đến 16 mg x 1 lần/ngày nếu cần.

Liều trên 32 mg chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

Hầu hết hiệu quả hạ huyết áp đạt được trong vòng 4 tuần.

Đối với trẻ em có thể bị suy giảm thể tích nội mạch (ví dụ bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là bệnh nhân suy giảm chức năng thận), nên bắt đầu điều trị bằng candesartan cilexetil dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và nên cân nhắc liều khởi đầu thấp hơn liều khởi đầu chung ở trên.

Candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu trên trẻ em có tốc độ lọc cầu thận dưới 30 mL/phút/1,73 m².

Trẻ em da đen

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan ở bệnh nhân da đen ít rõ ràng hơn so với các bệnh nhân khác.

Trẻ em từ dưới 1 tuổi đến < 6 tuổi

- Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em từ 1 tuổi đến < 6 tuổi. Dữ liệu hiện có được mô tả ở phần dược lực học nhưng không có khuyến cáo nào về liều lượng có thể sử dụng.

- Chống chỉ định candesartan cilexetil ở trẻ em dưới 1 tuổi.

Suy tim

Liều khởi đầu khuyến cáo của candesartan cilexetil là 4 mg x 1 lần/ngày. Điều chỉnh đến liều đích 32 mg x 1 lần/ngày (liều tối đa) hoặc liều dung nạp cao nhất được thực hiện bằng cách gấp đôi liều trong khoảng thời gian ít nhất 2 tuần. Ở bệnh nhân suy tim luôn đánh giá chức năng thận như theo dõi creatinin và kali huyết thanh.

Có thể dùng candesartan cilexetil cùng với thuốc suy tim khác, gồm thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và digitalis hoặc dạng phối hợp của các thuốc này. Có thể dùng đồng thời candesartan cilexetil với thuốc ức chế men chuyển ở bệnh nhân

suy tim có triệu chứng mặc dù liệu pháp điều trị suy tim chuẩn tối ưu khi thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid không được dung nạp. Không khuyến cáo phối hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu giữ kali với candesartan cilexetil và chỉ nên cân nhắc sau khi đã đánh giá cẩn thận về lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn.

Đối tượng đặc biệt khác

Không cần thiết điều chỉnh liều khởi đầu ở người cao tuổi hoặc người giảm thể tích nội mạch, suy thận hoặc suy gan từ nhẹ đến vừa.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của candesartan cilexetil ở trẻ em từ sơ sinh đến 18 tuổi chưa được xác định trong điều trị suy tim. Không có sẵn dữ liệu.

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Nên uống candesartan cilexetil một lần mỗi ngày cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với candesartan cilexetil hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.
- Suy gan nặng và/ hoặc ứ mật.
- Trẻ em dưới 1 tuổi.
- Sử dụng đồng thời candesartan với những sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận

Cũng như các thuốc ức chế hệ renin – angiotensin – aldosteron khác, có thể dự đoán thay đổi chức năng thận ở những bệnh nhân nhạy cảm điều trị bằng candesartan cilexetil.

Khi sử dụng candesartan cilexetil ở bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận, khuyến cáo nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh. Có ít kinh nghiệm ở bệnh nhân bị suy thận rất nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối ($Cl_{\text{creatinin}} < 15 \text{ mL/phút}$). Nên điều chỉnh cẩn thận candesartan cilexetil qua việc theo dõi huyết áp ở những bệnh nhân này.

Đánh giá những bệnh nhân suy tim nên bao gồm đánh giá định kỳ chức năng thận, đặc biệt là người cao tuổi từ 75 tuổi trở lên, và những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Trong khi điều chỉnh liều candesartan cilexetil, khuyến cáo theo dõi nồng độ creatinin và kali huyết thanh. Những thử nghiệm lâm sàng ở suy tim không bao gồm những bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh $> 265 \mu\text{mol/L/ml}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Phối hợp với thuốc ức chế men chuyển trong suy tim

Nguy cơ tác dụng không mong muốn, đặc biệt là hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (gồm suy thận cấp tính), có thể tăng lên khi dùng candesartan phối hợp với thuốc ức chế men chuyển. Sự kết hợp này cần được bác sĩ chuyên khoa giám sát và theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp thường xuyên. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân bệnh thận do đái tháo đường.

Chạy thận nhân tạo

Trong quá trình lọc máu, huyết áp có thể đặc biệt nhạy cảm với sự ức chế thụ thể AT1 do giảm thể tích huyết tương và hoạt hóa hệ renin – angiotensin – aldosteron. Do đó nên điều chỉnh candesartan cilexetil cẩn thận bằng việc theo dõi kỹ lưỡng huyết áp ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Hẹp động mạch thận

Các thuốc tác động lên hệ renin – angiotensin – aldosteron, bao gồm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA), có thể làm tăng urê máu và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên.

Ghép thận

Có ít bằng chứng lâm sàng về sử dụng candesartan cilexetil ở những bệnh nhân đã được ghép thận.

Hạ huyết áp

Có thể xảy ra hạ huyết áp khi điều trị với candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy tim. Triệu chứng này cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân tăng huyết áp có suy giảm thể tích nội mạch như những người dùng thuốc lợi tiểu liều cao. Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị và cố gắng điều chỉnh tình trạng giảm thể tích tuần hoàn.

Ức chế kép hệ renin – angiotensin – aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính). Do đó không khuyến cáo ức chế kép RAAS thông qua phối hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu liệu pháp ức chế kép được xem là thực sự cần thiết, chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Sử dụng ở trẻ em, bao gồm bệnh nhân suy thận

Candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu trên trẻ em có tốc độ lọc cầu thận dưới 30 mL/phút/1,73 m².

Đối với trẻ em có nguy cơ giảm thể tích nội mạch (ví dụ: bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những người bị suy giảm chức năng thận), việc điều trị bằng candesartan cilexetil nên được bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ, đồng thời cân nhắc sử dụng liều khởi đầu thấp hơn.

Gây mê và phẫu thuật

Có thể xảy ra hạ huyết áp khi gây mê và phẫu thuật ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc đối kháng angiotensin II do ức chế hệ renin – angiotensin. Rất hiếm gặp hạ huyết áp nghiêm trọng nếu dự phòng bằng dịch truyền tĩnh mạch và/hoặc thuốc làm tăng huyết áp.

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá (bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn)

Cũng như các thuốc giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng khi chỉ định ở những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá liên quan đến mặt huyết động, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Cường aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân tăng aldosteron nguyên phát thường sẽ không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp hoạt động thông qua ức chế hệ renin – angiotensin – aldosteron. Do đó, không khuyến khích sử dụng candesartan cilexetil ở đối tượng này.

Tăng kali máu

Sử dụng đồng thời candesartan cilexetil với thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali (như heparin, co-trimoxazole còn được gọi là trimethoprim/sulfamethoxazole) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp. Nên theo dõi nồng độ kali thích hợp.

Tăng kali huyết có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy tim điều trị bằng candesartan cilexetil. Khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali huyết thanh. Không khuyến cáo kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone) và candesartan cilexetil, chỉ nên cân nhắc sau khi đã đánh giá cẩn thận các lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn.

Thân trọng chung

Ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin – angiotensin – aldosteron (như bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), điều trị bằng các thuốc khác tác động lên hệ này có liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, tăng nito huyết, thiếu niệu hoặc hiếm khi suy thận cấp. Không thể loại trừ khả năng xảy ra các ảnh hưởng tương tự với các AIIRA. Cũng như bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào, hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não do thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan có thể tăng lên bởi các thuốc khác có tác dụng hạ huyết áp, dù được kê đơn với chỉ định hạ huyết áp hay các chỉ định khác.

Thai kỳ

Không nên dùng các AIIRA trong thời kỳ mang thai. Trừ khi cần thiết tiếp tục điều trị bằng AIIRA, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị tăng huyết áp khác đã xác định tính an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, tốt nhất nên ngừng điều trị bằng các AIIRA ngay lập tức, và nên bắt đầu liệu pháp thay thế khác phù hợp.

Ở những bệnh nhân sau kỳ kinh nguyệt, nên thường xuyên đánh giá khả năng mang thai. Cần cung cấp thông tin và/hoặc hành động thích hợp để ngăn ngừa nguy cơ phơi nhiễm khi mang thai.

Tá dược

Sản phẩm chứa lactose, do đó không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Sản phẩm chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản “không chứa natri”.

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

Thai kỳ

Không khuyến cáo sử dụng các AIIRA trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng các AIIRA trong ba tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi dùng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được xác định, tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nhỏ về nguy cơ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ với các AIIRA, những nguy cơ tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi cần thiết tiếp tục điều trị bằng AIIRA, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị tăng huyết áp khác đã xác định tính an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, tốt nhất nên ngừng điều trị bằng các AIIRA ngay lập tức, và nên bắt đầu liệu pháp thay thế khác phù hợp.

Sử dụng với AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ được biết là gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

Nếu sử dụng với các AIIRA từ ba tháng giữa của thai kỳ, khuyến cáo nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp cho trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng các AIIRA.

Phụ nữ cho con bú

Không có thông tin nào về sử dụng candesartan cilexetil trong thời kỳ cho con bú, vì vậy không khuyến cáo sử dụng candesartan cilexetil và ưu tiên sử dụng các phương pháp điều trị thay thế đã xác định tính an toàn trong thời gian cho con bú, đặc biệt khi đang nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

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

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng của candesartan đối với khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, cần lưu ý đôi khi chóng mặt hoặc mệt mỏi có thể xuất hiện khi điều trị với candesartan cilexetil.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các hợp chất đã được nghiên cứu trong các nghiên cứu dược động học lâm sàng bao gồm hydrochlorothiazide, warfarin, digoxin, thuốc uống tránh thai (như ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine và enalapril. Chưa xác định tương tác dược động học đáng kể nào về mặt lâm sàng với các thuốc này.

Sử dụng đồng thời candesartan cilexetil với thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác (như heparin) có thể làm tăng nồng độ kali. Nên theo dõi nồng độ kali thích hợp.

Sự gia tăng thuận nghịch nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời lithi với thuốc ức chế men chuyển. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với các AIIRA. Không khuyến cáo sử dụng candesartan với lithi. Nếu cần thiết phải kết hợp, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

Khi sử dụng các AIIRA đồng thời với các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) (như thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và NSAID không chọn lọc), có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp.

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển khác, sử dụng đồng thời AIIRA và NSAID có thể làm tăng nguy cơ 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 từ trước. Thận trọng khi sử dụng kết

hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên uống đủ nước và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy ức chế kép hệ renin – angiotensin – aldosteron (RAAS) thông qua sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tăng tần suất các biến cố bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với sử dụng một RAAS riêng biệt.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ

Chưa có thông tin về tương kỵ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Điều trị tăng huyết áp

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, phản ứng có hại nhẹ và thoáng qua. Tỷ lệ chung của các tác dụng không mong muốn cho thấy không có mối liên quan với liều lượng hay tuổi tác. Ngừng điều trị do các tác dụng không mong muốn tương tự nhau giữa candesartan cilexetil (3,1%) và giả dược (3,2%).

Trong một phân tích tổng hợp các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân tăng huyết áp, phản ứng có hại của 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 này của giả dược. Các phản ứng có hại được báo cáo phổ biến nhất là hoa mắt/chóng mặt, nhức đầu và nhiễm trùng hô hấp.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: nhiễm trùng hô hấp.

Thần kinh: hoa mắt/chóng mặt, nhức đầu.

Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10\ 000$)

Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng kali máu, hạ natri máu.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: ho.

Tiêu hóa: buồn nôn.

Gan - mật: tăng enzym gan, chức năng gan bất thường hoặc viêm gan.

Da và mô dưới da: phù mạch, phát ban, mày đay, ngứa.

Cơ xương và mô liên kết: đau lưng, đau khớp, đau cơ.

Thận và tiết niệu: suy thận, bao gồm suy thận ở bệnh nhân nhạy cảm.

Không rõ tần suất

Tiêu hóa: tiêu chảy.

Xét nghiệm:

Nhìn chung, không có ảnh hưởng quan trọng nào về mặt lâm sàng của candesartan cilexetil lên các thông số xét nghiệm thông thường. Cũng như các thuốc ức chế hệ renin – angiotensin – aldosteron khác, nhận thấy có giảm nhẹ lượng hemoglobin. Thường không cần theo dõi thông số xét nghiệm thông thường ở bệnh nhân dùng candesartan cilexetil.

Tuy nhiên, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân suy thận.

Trẻ em

Tính an toàn của candesartan cilexetil được theo dõi trên 255 trẻ em và thanh thiếu niên tăng huyết áp, từ 6 đến < 18 tuổi, nghiên cứu hiệu quả lâm sàng trong 4 tuần và một nghiên cứu mở kéo dài 1 năm. Ở hầu hết các hệ cơ quan khác nhau, tần suất các tác dụng phụ ở trẻ em nằm trong phạm vi thường gặp/ít gặp. Trong khi tính chất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn giống với người lớn, tần suất ở trẻ em và thanh thiếu niên cao hơn, đặc biệt:

- Nhức đầu, chóng mặt và nhiễm trùng đường hô hấp trên: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$) ở trẻ em và thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$) ở người lớn.
- Ho: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$) ở trẻ em và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10\ 000$) ở người lớn.
- Phát ban: thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$) ở trẻ em và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10\ 000$) ở người lớn.
- Tăng kali máu, hạ natri máu và bất thường chức năng gan: ít gặp ($1/1\ 000 \leq ADR < 1/100$) ở trẻ em và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10\ 000$) ở người lớn.
- Rối loạn nhịp xoang, viêm mũi họng, sốt: thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$) và đau hầu họng là rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$) ở trẻ em; nhưng không có trường hợp nào được báo cáo ở người lớn. Tuy nhiên, những tác dụng phụ này là các bệnh tạm thời và phổ biến ở trẻ nhỏ.

Hồ sơ an toàn tổng thể của candesartan cilexetil ở trẻ em không khác biệt đáng kể so với người lớn.

Điều trị suy tim

Hồ sơ kinh nghiệm tác dụng không mong muốn của candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy tim phù hợp với dược lý của thuốc và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân. Trong chương trình lâm sàng CHARM, so sánh candesartan cilexetil ở liều lên đến 32 mg ($n = 3\ 803$) với giả dược ($n = 3\ 796$), 21,0% nhóm candesartan cilexetil và 16,1% nhóm giả dược đã ngừng điều trị vì các tác dụng phụ. Các phản ứng phụ thường được báo cáo nhất là tăng kali huyết, hạ huyết áp và suy thận. Những phản ứng này phổ biến hơn trên những bệnh nhân trên 70 tuổi, bệnh nhân đái tháo đường hoặc những đối tượng dùng các thuốc khác có ảnh hưởng đến hệ renin – angiotensin – aldosteron, đặc biệt là thuốc ức chế ACE và/hoặc spironolactone.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng kali máu.

Mạch máu: hạ huyết áp.

Thận và tiết niệu: suy thận, bao gồm suy thận ở những bệnh nhân nhạy cảm.

Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10\ 000$)

Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ natri máu.

Thần kinh: chóng mặt, nhức đầu.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: ho.

Tiêu hóa: buồn nôn.

Gan - mật: tăng enzym gan, chức năng gan bất thường, viêm gan.

Da và mô dưới da: phù mạch, phát ban, mày đay, ngứa.

Cơ xương khớp và mô liên kết: đau lưng, đau khớp, đau cơ.

Không rõ tần suất

Tiêu hóa: tiêu chảy.

Xét nghiệm:

Tăng kali máu và suy thận thường gặp ở bệnh nhân được điều trị bằng candesartan cilexetil cho chỉ định suy tim. Khuyến cáo theo dõi định kỳ creatinin và kali huyết thanh.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Dựa trên những xem xét về mặt dược lý, biểu hiện chính của quá liều có thể là triệu chứng hạ huyết áp và chóng mặt. Trong từng trường hợp báo cáo quá liều (lên đến 672 mg candesartan cilexetil), bệnh nhân phục hồi bình thường.

Xử trí

Nếu có triệu chứng hạ huyết áp, nên điều trị triệu chứng và theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Nên đặt bệnh nhân nằm ngửa, kê cao chân. Nếu điều này không đủ, tăng thể tích huyết tương bằng cách truyền, như truyền dung dịch muối đẳng trương. Có thể sử dụng các thuốc kích thích thần kinh giao cảm nếu các biện pháp trên chưa đủ.

Candesartan không bị loại bỏ bằng thẩm tách máu.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng Angiotensin II.

Mã ATC: C09CA06.

Cơ chế hoạt động

Angiotensin II là hormon có hoạt tính chính của hệ renin – angiotensin – aldosteron và có vai trò trong sinh lý bệnh tăng huyết áp, suy tim và các rối loạn tim mạch khác. Nó cũng có vai trò trong cơ chế bệnh sinh bệnh phì đại và tổn thương cơ quan đích. Các tác dụng sinh lý chính của angiotensin II, như gây co mạch, kích thích aldosteron, điều hòa cân bằng nội môi của muối và nước, kích thích tăng trưởng tế bào, được thực hiện qua trung gian thụ thể loại 1 (AT1).

Tác dụng dược lực học

Candesartan cilexetil là một tiền chất thích hợp để sử dụng đường uống. Nó nhanh chóng được chuyển đổi thành chất có hoạt tính, candesartan, bằng cách thủy phân este trong quá trình hấp thu qua đường tiêu hóa. Candesartan là một AIIRA, chọn lọc thụ thể AT1, có liên kết chặt chẽ và phân ly chậm khỏi thụ thể. Thuốc không có hoạt tính chủ vận.

Candesartan không ức chế ACE, là chất chuyển đổi angiotensin I thành angiotensin II và thoái hóa bradykinin. Không có tác dụng trên ACE và không làm tăng tác dụng của bradykinin hoặc chất P. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh candesartan cilexetil với thuốc ức chế men chuyển, tỷ lệ ho thấp hơn ở bệnh nhân dùng candesartan cilexetil. Candesartan không liên kết hay ức chế các thụ thể hormon hoặc kênh ion khác có vai trò quan trọng trong điều hòa tim mạch. Đối kháng thụ thể angiotensin II (AT1) dẫn

đến tăng nồng độ renin, angiotensin I, angiotensin II và giảm nồng độ aldosteron trong huyết tương phụ thuộc liều dùng.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu và phân bố

Sau khi uống, candesartan cilexetil được chuyển hóa thành hoạt chất candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan khoảng 40% sau khi uống dung dịch candesartan cilexetil. Sinh khả dụng tương đối của viên nén so với dung dịch uống tương ứng là khoảng 34% với rất ít biến đổi. Do đó, sinh khả dụng tuyệt đối ước tính của viên nén là 14%. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh (C_{max}) đạt được sau 3-4 giờ uống viên nén. Nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng tuyến tính khi tăng liều trong khoảng liều điều trị. Không thấy sự khác biệt liên quan đến giới tính trong dược động học của candesartan. Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết thanh theo thời gian (AUC) của candesartan không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn.

Candesartan liên kết mạnh với protein huyết tương (hơn 99%). Thể tích phân bố biểu kiến của candesartan là 0,1 L/kg.

Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Chuyển hóa và thải trừ

Candesartan được thải trừ chủ yếu ở dạng không đổi qua nước tiểu và mật, chỉ một lượng nhỏ được thải trừ qua quá trình chuyển hóa ở gan (CYP2C9). Các nghiên cứu tương tác hiện có cho thấy không có tác dụng trên CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu *in vivo*, dự kiến không có tương tác nào xảy ra *in vivo* giữa các thuốc có sự chuyển hóa phụ thuộc vào các isoenzym cytochrom P450 như CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4. Thời gian bán thải của candesartan là khoảng 9 giờ. Không có sự tích lũy sau khi dùng nhiều liều.

Tổng độ thanh thải huyết tương của candesartan khoảng 0,37 mL/phút/kg, độ thanh thải qua thận khoảng 0,19 mL/phút/kg. Candesartan thải trừ qua thận bằng cách vừa lọc ở cầu thận vừa bài tiết tích cực ở ống thận. Sau khi uống một liều candesartan cilexetil được đánh dấu ^{14}C , khoảng 26% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng candesartan và 7% dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính, trong khi khoảng 56% liều được thải trừ qua phân dưới dạng candesartan và 10% dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt

Ở người cao tuổi (trên 65 tuổi), C_{max} và AUC của candesartan lần lượt tăng khoảng 50% và 80% so với người trẻ tuổi. Tuy nhiên, đáp ứng huyết áp và tỷ lệ các tác dụng không mong muốn sau khi dùng một liều candesartan cilexetil giống nhau ở người trẻ và người cao tuổi.

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa, C_{max} và AUC của candesartan lần lượt tăng khoảng 50% và 70% khi dùng liều lặp lại, nhưng $T_{1/2}$ không thay đổi so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Những thay đổi ở bệnh nhân suy thận nặng tương ứng khoảng 50% và 110%. $T_{1/2}$ của candesartan tăng gần gấp đôi ở bệnh nhân suy thận nặng. AUC của candesartan ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo tương tự bệnh nhân suy thận nặng.

Trong hai nghiên cứu, gồm bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa, AUC trung bình của candesartan tăng khoảng 20% trong một nghiên cứu và 80% trong nghiên cứu còn lại. Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em

Các đặc tính dược động học của candesartan được đánh giá ở trẻ tăng huyết áp từ 1 đến < 6 tuổi và từ 6 đến < 17 tuổi trong hai nghiên cứu dược động học liều đơn.

Ở trẻ từ 1 đến < 6 tuổi, 10 trẻ có cân nặng từ 10 đến < 25 kg được dùng một liều duy nhất 0,2 mg/kg với hỗn dịch uống. Không có mối tương quan giữa C_{max} và AUC theo tuổi hoặc cân nặng. Không có dữ liệu về độ thanh thải, do đó chưa rõ khả năng tương quan giữa độ thanh thải và cân nặng/tuổi ở đối tượng này.

Ở trẻ em từ 6 đến < 17 tuổi, 22 trẻ được dùng một viên nén 16 mg duy nhất. Không có mối tương quan giữa C_{max} và AUC theo tuổi. Tuy nhiên, dường như có mối tương quan đáng kể giữa cân nặng với C_{max} ($p = 0,012$) và AUC ($p = 0,011$). Không có dữ liệu về độ thanh thải, do đó chưa rõ khả năng tương quan giữa độ thanh thải với cân nặng/tuổi ở đối tượng này.

Trẻ em > 6 tuổi có nồng độ tương tự như người lớn khi dùng cùng liều lượng.

Dược động học của candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi < 1 tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Cơ sở sản xuất:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, thành phố Huế, Việt Nam.

