

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

CASDENZID 4

1. Tên thuốc: CASDENZID 4

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

3. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần được chất: Candesartan cilexetil: 4 mg.

Thành phần tá dược: Maize starch, lactose monohydrat, natri lauryl sulfat, DST, hypromellose 6pcs, croscarmellose natri, magnesi stearat, HPMC 15cp, PEG 600, titan dioxyd, talc vừa đủ 1 viên nén bao phim.

4. Dạng bào chế: Viên nén

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn bao phim màu trắng, hai mặt trơn, khum, cạnh và thành viên lành lặn.

5. Chỉ định:

Thuốc viên nén CASDENZID 4 được chỉ định cho:

- Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn.
- Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến dưới 18 tuổi.
- Điều trị cho bệnh nhân trưởng thành bị suy tim và suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tổng máu trái $\leq 40\%$) khi bệnh nhân không dung nạp thuốc ức chế ACE; hoặc dùng phối hợp với thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, khi thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid không được dung nạp.

6. Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng

Trong điều trị tăng huyết áp:

Liều khởi đầu và liều duy trì của CASDENZID 4 là 8mg, ngày một lần. Hầu hết tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 4 tuần. Ở một số bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp, có thể tăng liều lên 16 mg một lần mỗi ngày và tối đa là 32 mg một lần mỗi ngày. Nên điều chỉnh liều theo đáp ứng huyết áp của bệnh nhân.

CASDENZID 4 cũng có thể dùng kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác. Việc kết hợp hydrochlorothiazide đã được chứng minh là có tác dụng hạ huyết áp cộng hợp với các liều dùng của CASDENZID 4.

- Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều khởi đầu.
- Bệnh nhân bị suy giảm thể tích nội mạch: Dùng liều ban đầu là 4 mg ở những bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp, ví dụ như bệnh nhân có nguy cơ bị mất dịch.
- Bệnh nhân suy thận: Bệnh nhân suy thận dùng liều khởi đầu là 4 mg, bao gồm cả bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo. Cần điều chỉnh liều dùng theo đáp ứng huyết áp. Có ít dữ liệu ở bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc giai đoạn cuối (Clcreatinine < 15 ml/phút).

- Bệnh nhân suy gan: Nên dùng liều khởi đầu là 4 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Có thể điều chỉnh liều dùng theo đáp ứng huyết áp của bệnh nhân. CASDENZID 4 chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng và/hoặc ứ mật.
 - Bệnh nhân da đen: Tác dụng hạ huyết áp của candesartan thấp hơn ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không phải da đen, do đó có thể tăng liều hoặc kết hợp các liệu pháp đồng thời để kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân da đen.
 - Trẻ em từ 6 tới 18 tuổi: Liều khởi đầu khuyến cáo là 4 mg mỗi ngày một lần.
- + Đối với bệnh nhân cân nặng <50 kg: Ở một số bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ, liều có thể tăng lên tối đa 8 mg mỗi ngày một lần.
- + Đối với bệnh nhân cân nặng ≥ 50 kg: Ở một số bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ, liều có thể tăng lên 8 mg mỗi ngày một lần và sau đó đến 16 mg mỗi ngày một lần nếu cần. Liều trên 32 mg chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi. Hầu hết các tác dụng hạ huyết áp đều đạt được trong vòng 4 tuần.
- + Đối với trẻ em có thể suy giảm thể tích nội mạch (ví dụ, bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những người có chức năng thận suy giảm), nên bắt đầu điều trị Candesartan cilexetil dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và liều khởi đầu thấp hơn liều khởi đầu chung.
- + Candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu ở trẻ em có tỷ lệ lọc cầu thận nhỏ hơn 30 ml / phút / 1,73m².
- Trẻ em da đen: Tác dụng hạ huyết áp của candesartan ít rõ rệt hơn ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không phải da đen.
 - Trẻ em từ 1 tuổi đến dưới 6 tuổi: Sự an toàn và hiệu quả ở trẻ em từ 1 đến < 6 tuổi chưa được thiết lập. Do đó cần theo chỉ định của bác sĩ. Candesartan cilexetil chống chỉ định ở trẻ dưới 1 tuổi.

Trong điều trị suy tim:

Liều khởi đầu thông thường là 4 mg một lần mỗi ngày. Tăng liều lên liều mục tiêu là 32 mg một lần mỗi ngày (liều tối đa) hoặc liều dung nạp cao nhất, bằng cách tăng gấp đôi liều sau ít nhất 2 tuần. Để đánh giá bệnh nhân suy tim phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận: gồm theo dõi creatinin huyết thanh và kali. CASDENZID 4 có thể được dùng cùng với các thuốc điều trị suy tim khác, bao gồm thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và digitalis hoặc kết hợp các thuốc này. CASDENZID 4 có thể được dùng cùng thuốc ức chế men chuyển ở những bệnh nhân suy tim có triệu chứng, đã áp dụng liệu pháp điều trị suy tim tiêu chuẩn tối ưu mà không dung nạp thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid. Không khuyến cáo kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolactone) và CASDENZID 4; chỉ nên cân nhắc sau khi đánh giá cẩn thận các lợi ích và rủi ro tiềm ẩn.

- Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Không cần điều chỉnh liều ban đầu cho bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân bị suy giảm thể tích nội mạch hoặc suy thận hoặc suy gan nhẹ đến trung bình.

- Trẻ em:

Chưa có dữ liệu an toàn và đánh giá hiệu quả của candesartan cilexetil cho trẻ em từ sơ sinh đến 18 tuổi trong điều trị suy tim.

Cách dùng

Dùng đường uống.

CASDENZID 4 nên uống 1 lần mỗi ngày trước hoặc sau ăn. Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

7. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với candesartan cilexetil hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Phụ nữ đang mang thai và cho con bú.

- Tam cá nguyệt thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ
- Suy gan nặng và/hoặc ứ mật.
- Trẻ em dưới 1 tuổi.
- Việc sử dụng đồng thời Candesartan cilexetil với các sản phẩm có chứa aliskiren được chống chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/phút} / 1,73 \text{ m}^2$)

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Cảnh báo

Chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAA)

Việc sử dụng Candesartan đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó, không nên sử dụng đồng thời CASDENZID 4 cùng thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu liệu pháp chẹn kép được coi là cần thiết, thì chỉ thực hiện dưới sự giám sát của chuyên gia và phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, chất điện giải và huyết áp thường xuyên. Không sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân bị bệnh thận do tiểu đường.

Suy thận

Khi dùng CASDENZID 4 cho bệnh nhân tăng huyết áp kèm suy thận, cần theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh. Có ít dữ liệu ở bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc giai đoạn cuối ($\text{Cl}_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/phút}$). Ở những bệnh nhân này, Candesartan cần được điều chỉnh cẩn thận bằng cách theo dõi chặt chẽ huyết áp.

Đánh giá bệnh nhân suy tim nên bao gồm đánh giá định kỳ chức năng thận, đặc biệt là ở bệnh nhân cao tuổi từ 75 tuổi trở lên và bệnh nhân suy thận. Trong quá trình điều chỉnh liều, cần theo dõi creatinin huyết thanh và kali. Các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy tim không bao gồm bệnh nhân có creatinin huyết thanh $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Sử dụng ở trẻ em bị suy thận

CASDENZID 4 chưa được nghiên cứu ở trẻ em có tỷ lệ lọc cầu thận dưới $30 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$.

Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong suy tim

Nguy cơ phản ứng có hại, đặc biệt là hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp), có thể tăng lên khi CASDENZID 4 được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Không khuyến cáo kết hợp ba thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid và candesartan cilexetil. Việc sử dụng các thuốc kết hợp này phải được giám sát bởi chuyên gia và phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, chất điện giải và huyết áp thường xuyên.

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc chặn thụ thể angiotensin II không được sử dụng đồng thời ở bệnh nhân bị bệnh thận do tiểu đường.

Thăm phân máu

Trong quá trình thăm phân, huyết áp có thể đặc biệt nhạy cảm với sự phong tỏa thụ thể AT1 do giảm thể tích huyết tương và kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Do đó, Candesartan cilexetil nên được kiểm tra cẩn thận bằng cách theo dõi chặt chẽ huyết áp ở những bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Hẹp động mạch thận

Các sản phẩm thuốc ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, bao gồm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, có thể làm tăng ure máu và creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận đơn độc.

Ghép thận

Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng Candesartan cilexetil ở bệnh nhân ghép thận gần đây.

Hạ huyết áp

Hạ huyết áp có thể xảy ra khi điều trị Candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy tim. Nó cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân tăng huyết áp với sự suy giảm thể tích nội mạch ở những người dùng thuốc lợi tiểu liều cao. Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị và điều chỉnh giảm thể tích tuần hoàn.

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

Gây mê và phẫu thuật

Có thể xảy ra hạ huyết áp trong quá trình gây mê và phẫu thuật ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng angiotensin II do chặn hệ thống renin-angiotensin. Trong trường hợp hiếm, hạ huyết áp có thể nghiêm trọng đến mức cần phải sử dụng dịch truyền tĩnh mạch và/hoặc thuốc làm co mạch.

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

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

Tăng aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân bị tăng aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các sản phẩm thuốc hạ huyết áp có tác dụng ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Do đó, không khuyến cáo sử dụng Candesartan ở nhóm bệnh nhân này.

Tăng kali máu

Khi sử dụng đồng thời Candesartan với thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các sản phẩm thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali (ví dụ: heparin) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp.

Ở những bệnh nhân suy tim được điều trị bằng Candesartan, có thể xảy ra tình trạng tăng kali máu. Cần theo dõi định kỳ kali huyết thanh. Không khuyến cáo kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: spironolactone) và Candesartan và chỉ nên cân nhắc sau khi đánh giá cẩn thận các lợi ích và rủi ro tiềm ẩn.

Phù mạch ruột

Phù mạch ruột đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm candesartan cilexetil. Những bệnh nhân này bị đau bụng, buồn nôn, nôn và tiêu

chảy. Các triệu chứng sẽ hết sau khi ngừng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Nếu chẩn đoán phù mạch ruột, cần ngừng candesartan cilexetil và theo dõi cho đến khi các triệu chứng biến mất hoàn toàn.

Thân trong

Tổng quan

Ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ: bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), việc điều trị bằng các thuốc tác động lên hệ thống này có liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, tăng nitơ, thiếu niệu hoặc hiếm khi là suy thận cấp. Không thể loại trừ khả năng xảy ra các tác dụng tương tự với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II. Tương tự các thuốc thuốc chống tăng huyết áp, tình trạng giảm huyết áp quá mức ở những bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan có thể được tăng cường bởi các thuốc khác có đặc tính hạ huyết áp, như thuốc chống tăng huyết áp hay được kê đơn cho các chỉ định khác.

CASDENZID 4 có chứa lactose. Những bệnh nhân mắc các vấn đề di truyền về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Cũng như thuốc ức chế ACE, việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế thụ thể angiotensin II và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận kém từ trước. Cần thận trọng khi dùng phối hợp, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp 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 việc ức chế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAA) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có ảnh hưởng lớn đến các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân tác động lên RAA.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai

Thuốc ức chế thụ thể angiotensin II không khuyến cáo sử dụng trong tam cá nguyệt đầu tiên và chống chỉ định sử dụng trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

Chưa có kết luận về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế ACE trong tam cá nguyệt đầu tiên của thai kỳ; tuy nhiên không thể loại trừ khả năng có nguy cơ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ kiểm soát về nguy cơ với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II, nhưng nhóm thuốc này có thể có những nguy cơ tương tự. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị chống tăng huyết áp thay thế, có dữ liệu an toàn đã được thiết lập để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ngay lập tức và nếu phù hợp, nên sử dụng liệu pháp thay thế.

Sử dụng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba được biết là gây độc cho thai nhi ở người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu tiếp xúc với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II xảy ra từ tam cá nguyệt thứ hai của thai kỳ, nên kiểm tra siêu âm chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng nhóm thuốc ức chế thụ thể angiotensin II nên được theo dõi chặt chẽ để phát hiện hạ huyết áp.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng đôi khi có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi trong quá trình điều trị bằng Candesartan.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác

Các hoạt chất đã được nghiên cứu được động học bao gồm hydrochlorothiazide, warfarin, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (ví dụ như ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine và enalapril: không có tương tác được động học nào có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc này.

Sử dụng đồng thời Candesartan và thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác (ví dụ như heparin) có thể làm tăng nồng độ kali. Cần theo dõi kali khi cần thiết.

Sự gia tăng nồng độ lithium trong huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế ACE. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II. Không nên sử dụng Candesartan với lithium. Nếu phải kết hợp, cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithium trong huyết thanh.

Khi Thuốc ức chế thụ thể angiotensin II được dùng đồng thời với thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (tức là thuốc ức chế COX-2 chọn lọc, axit acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và NSAID không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp có thể bị suy giảm.

Đối tượng nhi khoa: Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Điều trị tăng huyết áp

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, các phản ứng gây hại là nhẹ và thoáng qua. Tỷ lệ chung của các tác dụng phụ cho thấy không bị ảnh hưởng bởi liều hoặc tuổi. Tóm lại, tác dụng phụ do điều trị candesartan cilexetil (3,1%) và giả dược (3,2%) là như nhau.

Trong một phân tích tổng hợp dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của bệnh nhân tăng huyết áp, các phản ứng gây hại với candesartan cilexetil được xác định dựa trên tỷ lệ các tác dụng phụ với candesartan cilexetil cao hơn ít nhất 1% so với tỷ lệ mắc phải với giả dược. Theo đó, các phản ứng gây hại thường được báo cáo là chóng mặt / chóng mặt, đau đầu và nhiễm trùng đường hô hấp.

SOC	Tần số	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng	Phổ biến	Bệnh về đường hô hấp
Máu và rối loạn hệ thống bạch huyết	Rất hiếm	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hiếm	Tăng kali máu, hạ natri máu
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Chóng mặt, đau đầu
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất hiếm	Ho
Rối loạn tiêu hóa	Rất hiếm	Buồn nôn

Rối loạn mật gan	Rất hiếm	Tăng men gan, chức năng gan bất thường hoặc viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm	Phù mạch, phát ban, mề đay, ngứa
Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết	Rất hiếm	Đau lưng, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm	Suy thận, bao gồm suy thận ở những bệnh nhân nhạy cảm

Trẻ em:

Sự an toàn của candesartan cilexetil được theo dõi ở 255 trẻ em và thanh thiếu niên tăng huyết áp, từ 6 đến < 18 tuổi, trong một nghiên cứu hiệu quả lâm sàng 4 tuần và nghiên cứu mở 1 năm. Trong gần như tất cả các lớp cơ quan hệ thống khác nhau (SOC), tần suất các tác dụng phụ ở trẻ em nằm trong phạm vi phổ biến/ không phổ biến. Mặc dù tính chất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ tương tự như ở người lớn (xem bảng trên), tần suất của tất cả các tác dụng phụ cao hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên, đặc biệt là:

- Nhức đầu, chóng mặt và nhiễm trùng đường hô hấp trên, là những bệnh rất phổ biến (tức là $\geq 1/10$) ở trẻ em và phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$) ở người lớn.
- Ho là một loại rất phổ biến (tức là $> 1/10$) ở trẻ em và rất hiếm ($< 1/10.000$) ở người lớn.
- Phát ban là phổ biến (tức là $\geq 1/100$ đến $< 1/10$) ở trẻ em và rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) ở người lớn.
- Tăng kali máu, hạ natri máu và chức năng gan bất thường là không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$) ở trẻ em và rất hiếm ($< 1/10.000$) ở người lớn.
- Rối loạn nhịp xoang, viêm mũi họng, viêm phổi là tình trạng phổ biến (ví dụ: $\geq 1/100$ đến $< 1/10$) và đau vòm họng là tình trạng rất phổ biến (ví dụ, $\geq 1/10$) ở trẻ em; nhưng không có báo cáo ở người lớn. Tuy nhiên đây là những bệnh lý tạm thời và phổ biến ở giai đoạn trẻ nhỏ.

Hồ sơ an toàn tổng thể đối với candesartan cilexetil ở bệnh nhân nhi không khác biệt đáng kể so với hồ sơ an toàn ở người lớn.

Điều trị suy tim

Hồ sơ báo cáo có hại của Candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy tim trưởng thành 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 với liều tới 32 mg (n = 3,804) với giả dược (n = 3,796), 21,0% nhóm candesartan cilexetil và 16,1% nhóm dùng giả dược đã ngừng điều trị vì tác dụng phụ. Các phản ứng có hại thường được báo cáo là tăng kali máu, hạ huyết áp và suy thận. Những trường hợp này phổ biến 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 men chuyển và / hoặc spironolactone.

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng có hại từ các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo:

SOC	Tần số	Tác dụng không mong muốn
Máu và rối loạn hệ thống bạch huyết	Rất hiếm	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phổ biến	Tăng kali máu
	Rất hiếm	Hạ kali máu
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hiếm	Chóng mặt, đau đầu
Rối loạn mạch máu	Phổ biến	Huyết áp thấp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất hiếm	Ho
Rối loạn tiêu hóa	Rất hiếm	Buồn nôn
Rối loạn mật gan	Rất hiếm	Tăng men gan, chức năng gan bất thường hoặc viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm	Phù mạch, phát ban, mề đay, ngứa
Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết	Rất hiếm	Đau lưng, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Phổ biến	Suy thận, bao gồm suy thận ở những bệnh nhân nhạy cảm

Thử nghiệm trong phòng thí nghiệm:

Tăng kali máu và suy thận là phổ biến ở những bệnh nhân được điều trị bằng candesartan cilexetil cho chỉ định suy tim. Nên theo dõi định kỳ creatinine và kali huyết thanh.

Các tần số được sử dụng trong các bảng trên là: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$) và rất hiếm ($< 1/10.000$).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với điều trị tăng huyết áp, các ADR thường nhẹ, tự hết. Nếu phù mạch nặng gây cản trở đường hô hấp, cần dùng adrenalin, corticosteroid, kháng histamin...

Đối với điều trị suy tim, cần ngừng thuốc.

Hạ huyết áp: Cần truyền dịch

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

13. Quá liều và cách xử trí:

Biểu hiện về quá liều hay gặp nhất là hạ huyết áp và chóng mặt. Trong các báo cáo trường hợp cá biệt về quá liều (lên đến 672 mg candesartan cilexetil) ở người lớn, bệnh nhân hồi phục mà không có biến cố gì.

Nếu có triệu chứng hạ huyết áp xảy ra, cần tiến hành điều trị triệu chứng và theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Bệnh nhân cần được đặt nằm ngửa với chân nâng cao. Nếu chưa cải thiện, cần tăng thể

tích huyết tương bằng cách truyền, ví dụ, dung dịch muối đẳng trương. Có thể dùng các sản phẩm thuốc cường giao cảm để tăng cường.

Candesartan không được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Chất đối kháng thụ thể angiotensin II

Mã ATC: C09CA06

Cơ chế tác dụng

Angiotensin II là hormone chính của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone và đóng vai trò bệnh lý - sinh lý trong tăng huyết áp, suy tim và các rối loạn tim mạch khác. Angiotensin II cũng có vai trò trong quá trình sinh bệnh phì đại và tổn thương cơ quan đích. Các tác dụng sinh lý chính của angiotensin II, chẳng hạn như co mạch, kích thích aldosterone, điều hòa cân bằng muối và nước và kích thích tăng trưởng tế bào, được trung gian thông qua thụ thể 1 (AT1).

Tác dụng dược lực học

Candesartan cilexetil là một tiền chất thích hợp để sử dụng qua đường uống. Thuốc nhanh chóng được chuyển thành hoạt chất candesartan bằng cách thủy phân este trong quá trình hấp thụ từ đường tiêu hóa. Candesartan là một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, chọn lọc đối với thụ thể AT1, có liên kết chặt chẽ và phân ly chậm khỏi thụ thể.

Candesartan không ức chế ACE, chất chuyển đổi angiotensin I thành angiotensin II và phân hủy bradykinin; không có tác dụng đối với ACE và không làm tăng cường bradykinin hoặc chất P. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát so sánh candesartan với chất ức chế ACE, tỷ lệ ho thấp hơn ở những bệnh nhân dùng candesartan cilexetil. Candesartan không liên kết hoặc chặn các thụ thể hormone hoặc kênh ion khác mà đóng vai trò quan trọng trong điều hòa tim mạch. Sự đối kháng của thụ thể angiotensin II (AT1) dẫn đến sự gia tăng liên quan đến nồng độ renin trong huyết tương, nồng độ angiotensin I và angiotensin II, và làm giảm nồng độ aldosterone trong huyết tương.

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

Tăng huyết áp

Trong tăng huyết áp, candesartan gây ra tình trạng giảm huyết áp động mạch kéo dài, phụ thuộc vào liều lượng. Tác dụng hạ huyết áp là do giảm sức cản ngoại vi toàn thân, không có phản xạ tăng nhịp tim. Không có dấu hiệu hạ huyết áp liều đầu tiên nghiêm trọng hoặc quá mức hoặc tác dụng hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Sau khi dùng một liều candesartan cilexetil duy nhất, tác dụng hạ huyết áp thường bắt đầu trong vòng 2 giờ. Với điều trị liên tục, hầu hết tác dụng giảm huyết áp với bất kỳ liều lượng nào thường đạt được trong vòng bốn tuần và được duy trì trong quá trình điều trị dài hạn. Theo phân tích, tác dụng bổ sung của việc tăng liều từ 16 mg lên 32 mg một lần mỗi ngày là nhỏ, có sự thay đổi giữa các cá nhân. Sử dụng Candesartan cilexetil một lần mỗi ngày làm giảm huyết áp hiệu quả và duy trì trong vòng 24 giờ, với sự khác biệt nhỏ giữa tác dụng tối đa và tác dụng tối thiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc.

Suy tim

Điều trị bằng candesartan cilexetil làm giảm tỷ lệ tử vong, giảm nhập viện do suy tim và cải thiện các triệu chứng ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng tâm thu thất trái như đã trình bày trong chương trình Candesartan trong suy tim – Đánh giá về việc giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật (CHARM).

Tác dụng có lợi của candesartan là nhất quán không phân biệt tuổi tác, giới tính và thuốc dùng kết hợp. Candesartan cũng có hiệu quả ở những bệnh nhân dùng cả thuốc chẹn beta và thuốc ức chế ACE cùng

lúc, và lợi ích thu được bắt kể bệnh nhân có dùng thuốc ức chế ACE ở liều mục tiêu được khuyến cáo theo hướng dẫn điều trị hay không.

Ở những bệnh nhân bị suy tim sung huyết và chức năng tâm thu thất trái bị suy giảm (phân suất tống máu thất trái, $LVEF \leq 40\%$), candesartan làm giảm sức cản mạch máu toàn thân và áp lực mao mạch phổi, làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương và nồng độ angiotensin II, và làm giảm nồng độ aldosterone.

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu và phân bố

Sau khi uống, candesartan cilexetil được chuyển thành hoạt chất candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan là khoảng 40% sau khi uống dung dịch candesartan cilexetil. Sinh khả dụng tương đối của dạng viên nén so với dung dịch uống tương tự là khoảng 34% với rất ít biến động. 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 đến 4 giờ sau khi uống viên nén. Nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng tuyến tính khi tăng liều trong phạm vi liều điều trị. Không có 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 cao 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 chủ yếu được đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu và mật và chỉ được đào thải ở mức độ nhỏ thông qua quá trình chuyển hóa ở gan (CYP2C9). Các nghiên cứu tương tác hiện có cho thấy không có tác dụng nào đối với CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu trong ống nghiệm, không có tương tác nào được mong đợi xảy ra trong cơ thể sống với các loại thuốc có quá trình chuyển hóa phụ thuộc vào các isoenzyme cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4. Thời gian bán thải cuối cùng của candesartan là khoảng 9 giờ. Không có sự tích lũy sau nhiều liều.

Độ thanh thải toàn phần của candesartan trong huyết tương là khoảng 0,37 ml/phút/kg, với độ thanh thải qua thận là khoảng 0,19 ml/phút/kg. Candesartan được đào thải qua thận thông qua cả quá trình lọc cầu thận và bài tiết ống thận. Sau khi uống một liều 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 dưới dạng candesartan và 10% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt động.

Người cao tuổi

Ở người cao tuổi (trên 65 tuổi), C_{max} và AUC của candesartan tăng khoảng 50% và 80% so với người trẻ. Tuy nhiên, đáp ứng huyết áp và tỷ lệ các tác dụng phụ tương tự nhau sau một liều Candesaratan ở bệnh nhân trẻ và cao tuổi.

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, C_{max} và AUC của candesartan tăng trong quá trình 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. C_{max} và AUC ở những bệnh nhân suy thận nặng lần lượt là khoảng 50% và 110%. $T_{1/2}$ cuối cùng của candesartan tăng gấp đôi ở những bệnh nhân suy thận nặng. AUC của candesartan ở những bệnh nhân đang thẩm phân máu tương tự như ở những bệnh nhân suy thận nặng.

Trẻ em

Ở trẻ em từ 6 đến <17 tuổi, trẻ em được dùng một liều duy nhất viên nén 16 mg. Không có mối tương quan giữa Cmax và AUC với tuổi. Tuy nhiên, cân nặng có vẻ tương quan đáng kể với Cmax và AUC. Không có dữ liệu về độ thanh thải nào được thu thập, do đó khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và cân nặng/tuổi ở nhóm đối tượng này vẫn chưa được biết.

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

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 03 vỉ (Alu-Alu) × 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 06 vỉ (Alu-Alu) × 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

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

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco

160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột - Đống Đa - Hà Nội

Điện thoại: 024 - 38454561; 024 - 38454562 Fax: 024 - 38237460

PHARBACO Sản xuất tại: Thạch Lỗi - Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội

