



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén

GUARENTE-8

Viên nén

GUARENTE-16

Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc
Tờ hướng dẫn sử dụng này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần

Mỗi viên nén **GUARENTE-8** chứa:

Candesartan cilexetil 8 mg


Tá dược: Cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, croscarmellose natri, tinh bột ngô, poloxamer, copovidon, polysorbat 80, magnesi stearat.


Mỗi viên nén **GUARENTE-16** chứa:

Candesartan cilexetil 16 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, croscarmellose natri, tinh bột ngô, poloxamer, copovidon, polysorbat 80, magnesi stearat.

2. Mô tả sản phẩm

GUARENTE-8: Viên nén dài màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

GUARENTE-16: Viên nén tròn màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

3. Quy cách đóng gói

GUARENTE-8: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

GUARENTE-16: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

GUARENTE-8/ GUARENTE-16 có thành phần chính là candesartan cilexetil, một thuốc thuộc nhóm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Thuốc có tác dụng làm giãn mạch máu, làm hạ huyết áp và giúp tim dễ bơm máu đến các bộ phận trong cơ thể.

Thuốc được dùng theo chỉ định của bác sỹ để điều trị:

- Điều trị cao huyết áp ở người lớn và trẻ em từ 6 đến < 18 tuổi.
- Điều trị suy tim ở bệnh nhân có chức năng cơ tim bị giảm, phối hợp với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) hoặc khi không thể sử dụng thuốc ức chế ACE (ACE là một nhóm thuốc để điều trị suy tim).

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

Liều dùng:

Tăng huyết áp: Liều thường dùng của candesartan cilexetil là 8 mg/ ngày. Bác sỹ có thể tăng liều lên 16 mg/ ngày hoặc lên tới 32 mg/ ngày tùy thuộc đáp ứng huyết áp của bạn.

Với một số bệnh nhân có bệnh gan, thận, người vừa bị mất nước (nôn, tiêu chảy hoặc sử dụng thuốc lợi tiểu) bác sỹ có thể chỉ định liều khởi đầu thấp hơn.

Bệnh nhân da đen có đáp ứng thấp hơn với nhóm thuốc này. Khi sử dụng một mình trên bệnh nhân da đen, candesartan cilexetil có thể cần phải chỉ định liều cao hơn.

Trẻ em: Trẻ em từ 6 đến dưới 18 tuổi: Liều khởi đầu khuyến cáo là 4 mg/ ngày.

- Cân nặng dưới 50 kg: Ở bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp đầy đủ, có thể tăng lên liều tối đa là 8 mg/ ngày.
- Cân nặng trên 50 kg: Ở bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp đầy đủ, có thể tăng lên liều tối đa là 16 mg/ ngày.

Điều trị suy tim ở người lớn: Liều khởi đầu thường là 4 mg/ ngày. Bác sỹ có thể tăng liều lên gấp đôi sau mỗi 2 tuần cho tới tối đa 32 mg/ ngày. Candesartan cilexetil có thể dùng chung với các thuốc khác để điều trị suy tim, bác sỹ sẽ quyết định liệu pháp nào là phù hợp với bạn.

Cách dùng:

Bạn phải dùng thuốc đều đặn hàng ngày.

Bạn có thể uống thuốc cùng với thức ăn hoặc không.

Uống thuốc cùng với nước.

Nên uống thuốc cùng một thời điểm trong ngày, điều này giúp bạn phòng ngừa việc quên uống thuốc.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn thuộc các nhóm đối tượng sau:

- Quá mẫn với candesartan cilexetil hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.
- Trẻ em dưới 1 tuổi.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.
- Suy tim có kali huyết > 5 mmol/ lít, creatinin huyết > 265 micromol/ lít (> 30 mg/ lít) hoặc $Cl_{Cr} < 30$ ml/ phút.
- Sử dụng phối hợp candesartan cilexetil với các thuốc chứa aliskiren ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60$ ml/ phút/ $1,73 m^2$).

7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, candesartan cilexetil có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Ngưng dùng thuốc và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nếu bạn gặp các phản ứng sau:

- Bạn có các triệu chứng phù mạch như ban da, mẩn đỏ, phù (mí mắt, mặt, môi, miệng và lưỡi), khó thở hoặc khó nuốt. Đây là các triệu chứng của phản ứng quá mẫn.

Candesartan cilexetil có thể gây giảm bạch cầu. Sức đề kháng của bạn với nhiễm trùng có thể bị giảm, bạn có thể cảm thấy mệt mỏi, bị nhiễm trùng hoặc sốt. Nếu có những triệu chứng trên, liên hệ ngay với bác sỹ.

Các tác dụng không mong muốn khác:

- Nhiễm trùng đường hô hấp.
- Chóng mặt, nhức đầu.
- Tăng kali huyết, giảm natri huyết.
- Ho.
- Buồn nôn.
- Tăng enzym gan, chức năng gan bất thường hoặc viêm gan.
- Đau cơ, khớp, đau lưng.
- Suy thận.

Trên trẻ em tác dụng không mong muốn tương tự như người lớn, tuy nhiên tần suất xảy ra có thể lớn hơn. Ngoài ra còn có các tác dụng không mong muốn khác không được báo cáo ở người lớn như viêm hàu họng, sốt, loạn nhịp xoang.

Thuốc có thể có tác dụng không mong muốn khác, thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang sử dụng các thuốc sau:

- Thuốc kháng viêm không steroid (như ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib hoặc etoricoxib (thuốc kháng viêm và giảm đau).
- Các thuốc chống tăng huyết áp khác: Như các thuốc chẹn beta, chẹn calci hoặc các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid, và các thuốc ức chế ACE như lisinopril, catopril hoặc ramipril.
- Thuốc bổ sung kali hoặc các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali.
- Lithi.
- Aliskiren và các thuốc chứa aliskiren.
- Heparin.

Sử dụng GUARENTE-8/ GUARENTE-16 với thức ăn

Có thể sử dụng thuốc cùng hoặc không cùng với bữa ăn.

Rất thận trọng nếu bạn uống rượu trong khi đang dùng thuốc này. Dùng chung với rượu có thể làm bạn choáng váng, chóng mặt.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Nếu bạn quên không dùng 1 liều, uống liều tiếp theo như lịch trình cũ. Không uống gấp đôi liều.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Ngừng thuốc có thể làm huyết áp của bạn tăng lên. Tiếp tục sử dụng thuốc cho đến khi bác sĩ bảo bạn ngừng. Không được tự ý ngừng thuốc. Luôn làm theo chỉ dẫn của bác sĩ.

Nếu bạn có thắc mắc gì khi sử dụng thuốc này, hãy liên hệ với bác sĩ hoặc dược sĩ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sĩ và trung tâm y tế gần nhất.

Khi dùng thuốc quá liều, bạn có thể bị hạ huyết áp, nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim chậm.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sĩ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang có các vấn đề về sức khỏe sau đây:

- Bạn bị bệnh tim, gan hoặc thận hoặc đang chạy thận nhân tạo.
- Nếu bạn vừa mới được cấy ghép thận.
- Nếu bạn bị nôn, vừa mới nôn nhiều, hoặc tiêu chảy.
- Nếu bạn bị bệnh tuyến thượng thận gọi là hội chứng Cohn (cường aldosteron tiên phát).
- Nếu bạn bị hạ huyết áp.
- Nếu bạn đã từng bị đột quỵ.
- Thông báo với bác sĩ nếu bạn đang mang thai, nghi ngờ, hoặc có ý định mang thai.
- Nếu bạn sắp được phẫu thuật.

Dùng thuốc cho trẻ em

- Trẻ em < 1 tuổi: Khi dùng candesartan cilexetil có thể ảnh hưởng đến sự phát triển bình thường của thận.

Thuốc có thể sử dụng trên trẻ em từ 6 đến < 18 tuổi: Hỏi ý kiến bác sĩ trước khi sử dụng thuốc (xem thêm phần liều dùng - cách dùng).

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú

Thông báo với bác sỹ nếu bạn đang mang thai, nghi ngờ, hoặc có ý định mang thai. Thuốc có thể gây hại thai nhi/ trẻ sơ sinh: Không nên sử dụng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ, và không được dùng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Thông báo cho bác sỹ nếu bạn đang cho con bú. Không sử dụng candesartan cilexetil khi cho con bú.

Lái xe và vận hành máy móc

Khi bạn dùng thuốc này, bạn có khả năng bị chóng mặt, nhức đầu, gây ảnh hưởng đến phản xạ của bạn. Do đó, bạn không nên thực hiện các công việc cần tập trung cao độ như lái xe hoặc vận hành máy móc, cho đến khi xác định chắc chắn mình có bị ảnh hưởng hay không.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ?

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

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

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: C09CA06.

Nhóm dược lý: Chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

Candesartan cilexetil là một tiền dược (pro-drug), khi uống được thủy phân ở đường tiêu hóa thành chất chuyên hóa có hoạt tính là candesartan. Candesartan gắn chọn lọc và cạnh tranh với angiotensin II vào thụ thể AT₁ ở các mô như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, nên ức chế tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II, do đó làm giãn mạch và giảm tiết aldosteron. Như vậy, tác dụng này không phụ thuộc vào các con đường của tổng hợp angiotensin II.

Candesartan không có tác dụng ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE: Angiotensin converting enzym), là enzym xúc tác cho quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II và quá trình giáng hóa bradykinin. Vì vậy thuốc không ảnh hưởng đến đáp ứng đối với bradykinin. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát so sánh candesartan và các thuốc ức chế ACE, tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng candesartan cilexetil bị tác dụng không mong muốn như ho khan thấp hơn.

Candesartan không gắn hoặc phong bế các thụ thể hormon và các kênh ion khác giữ một vai trò quan trọng trong điều hoà tim mạch. Phong bế thụ thể AT₁, của angiotensin II làm ức chế điều hòa ngược âm tính của angiotensin II đối với tiết renin. Nhưng tăng hoạt tính renin trong huyết tương và tăng nồng độ angiotensin II trong tuần hoàn không vượt quá tác dụng của candesartan đối với huyết áp.

Ở người tăng huyết áp, candesartan làm giảm huyết áp kéo dài và không làm tăng tần số tim do phản xạ. Tác dụng giảm huyết áp của thuốc phụ thuộc vào liều dùng, nhưng tác dụng không tăng khi uống tới liều 16 mg/ lần/ ngày. Thuốc không làm tụt huyết áp khi dùng liều đầu tiên và không tăng huyết áp trở lại nặng hơn khi ngừng thuốc. Thuốc thường bắt đầu tác dụng trong vòng 2 giờ. Khi dùng liên tục, huyết áp giảm tối đa thường thấy trong vòng 4 tuần. Candesartan dùng với liều điều trị làm giảm đáng kể albumin niệu ở người đái tháo đường typ 2 kèm theo tăng huyết áp có albumin niệu vi lượng. Candesartan cũng làm giảm protein niệu ở người có bệnh thận do các nguyên nhân khác. Đối với người tăng huyết áp có đái tháo đường typ 2 được điều trị 12 tuần với liều 8 - 16 mg không thấy tác động đến glucose huyết hoặc lipid huyết.

Suy tim: Điều trị bằng candesartan đã làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nằm viện do suy tim ở người có suy thất trái. Lợi ích này chưa thấy ở người bệnh có phân suất tống máu còn duy trì (> 40% nghiên cứu CHARM - duy trì). Tác dụng hữu ích của candesartan đối với tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nhập viện do suy tim đã thấy ở mọi lứa tuổi, giới tính và tính chất điều trị kết hợp. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu này chưa thể áp dụng cho loại suy tim độ IV theo phân loại NYHA do tỷ lệ nghiên cứu còn quá ít (3%).

2. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Sau khi uống, candesartan cilexetil bị thủy phân ngay ở chỗ liên kết ester trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa để chuyển thành chất có hoạt tính là candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan khoảng 40% khi dùng candesartan cilexetil dưới dạng dung dịch và khoảng 14% khi dùng dưới dạng viên nén. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống viên nén từ 3 - 4 giờ. Với liều điều trị, nồng độ candesartan trong huyết tương tăng tuyến tính với liều dùng. Không có sự khác biệt về dược động học giữa hai giới tính. Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng có ý nghĩa bởi thức ăn.

Phân bố: Candesartan liên kết với protein huyết tương ở tỷ lệ rất cao (trên 99%). Thể tích phân bố biểu kiến của candesartan là 0,13 lít/ kg. Candesartan không phân bố vào trong hồng cầu. Nghiên cứu trên chuột cho thấy thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não nhưng qua được nhau thai và phân bố vào thai.

Thải trừ: Candesartan được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận và mật, chỉ một phần nhỏ qua gan tạo thành chất chuyên hóa bất hoạt. Thời gian bán thải tận cùng của candesartan khoảng 9 giờ.

Không có hiện tượng tích lũy sau khi dùng đa liều. Độ thanh thải toàn phần từ huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 ml/ phút/ kg, trong đó độ thanh thải thận khoảng 0,19 ml/ phút/ kg.

Candesartan thải trừ qua thận theo cả hai cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Sau khi uống candesartan cilexetil đánh dấu ^{14}C , khoảng 33% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và 67% trong phân. Còn khi tiêm tĩnh mạch candesartan đánh dấu ^{14}C , tỷ lệ trong nước tiểu và phân tương ứng khoảng 59% và 36%.

Đối tượng đặc biệt:

Trẻ em dưới 18 tuổi: Chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi): Nồng độ candesartan trong huyết tương ở người cao tuổi cao hơn người trẻ tuổi khi dùng liều giống nhau (nồng độ đỉnh cao hơn khoảng 50% và AUC cao hơn khoảng 80% so với người trẻ tuổi). Dược động học của candesartan diễn biến tuyến tính ở người cao tuổi. Candesartan và chất chuyển hoá không hoạt tính không tích lũy trong huyết thanh khi dùng liều ngày uống 1 lần, lặp lại nhiều ngày. Không cần điều chỉnh liều đầu tiên.

Suy thận: Ở người tăng huyết áp có suy thận, nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng cao. Sau khi uống nhiều liều, AUC và nồng độ đỉnh tăng khoảng gấp đôi ở người suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/ phút/ $1,73\text{ m}^2$) so với người có chức năng thận bình thường. Candesartan không loại bỏ được bằng thẩm tách máu. Không cần điều chỉnh liều ban đầu.

Suy tim kèm suy thận: $\text{AUC}_{0-72\text{ giờ}}$, cao hơn theo thứ tự là 36% và 65% trong suy thận nhẹ và vừa. Nồng độ tối đa cao hơn theo thứ tự là 15% và 55% trong suy thận nhẹ và vừa.

Suy gan nhẹ và vừa được so sánh với người khỏe sau khi uống 1 liều đơn 16 mg candesartan: AUC tăng 30% ở người suy gan nhẹ và 145% ở người suy gan trung bình. Nồng độ tối đa tăng 56% ở người suy gan nhẹ và 73% ở người suy gan trung bình.

Suy tim: Dược động học ở người suy tim tương tự như ở người cao tuổi khỏe mạnh.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn.

Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em từ 6 - 18 tuổi.

Suy tim: Điều trị suy tim độ II - III theo phân loại của Hội tim New York NYHA II - III ở bệnh nhân có suy giảm chức năng tâm thất trái (phân suất tổng máu < 40%), để giảm tử vong do tim mạch và để giảm số lần phải nằm viện do suy tim, dùng phối hợp với thuốc ức chế ACE ở người bệnh đang điều trị 1 thuốc ức chế ACE nhưng chưa đỡ, hoặc khi bệnh nhân không dung nạp thuốc ức chế ACE.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

Candesartan cilexetil được dùng đường uống, có thể uống lúc đói hoặc no.

Tăng huyết áp:

Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp.

Liều khởi đầu cho người lớn (kể cả người cao tuổi) là 8 mg ngày một lần. Cứ sau mỗi 4 tuần, nếu huyết áp giảm chưa đạt yêu cầu và bệnh nhân vẫn dung nạp được thuốc thì tăng liều thêm 8 mg/ ngày cho đến khi huyết áp giảm đạt yêu cầu hoặc đến liều tối đa 32 mg/ ngày (dùng 1 - 2 lần). Không dùng liều lớn hơn 32 mg/ ngày vì liều cao hơn không làm tăng tác dụng. Nếu liều 32 mg/ngày vẫn không có tác dụng thì điều trị phối hợp hoặc thay thuốc khác. Ở liều có tác dụng, huyết áp thường giảm sau 2 tuần và giảm tối đa sau 4 - 6 tuần.

Liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan là 2 mg/ ngày, suy thận hoặc giảm thể tích nội mạch là 4 mg/ ngày.

Liều duy trì: Trong khi điều chỉnh liều, nếu huyết áp giảm đạt yêu cầu thì dùng liều duy trì, có thể 8 - 32 mg/ ngày tùy cá thể, dùng một lần hoặc chia hai lần mỗi ngày.

Trẻ em

Trẻ em từ 6 đến dưới 18 tuổi: Liều khởi đầu khuyến cáo là 4 mg/ ngày.

- Cân nặng dưới 50 kg: Ở bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp đầy đủ, có thể tăng lên liều tối đa là 8 mg/ ngày.
- Cân nặng trên 50 kg: Ở bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp đầy đủ, có thể tăng lên liều tối đa là 16 mg/ ngày.

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

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

Ở trẻ em giảm thể tích nội mạch (như bệnh nhân điều trị với thuốc lợi tiểu, đặc biệt ở người suy thận), nên khởi đầu điều trị candesartan cilexetil dưới sự giám sát chặt chẽ, và với liều khởi đầu thấp hơn liều khuyến cáo ở trên.

Candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu ở trẻ em với độ lọc cầu thận < 30 ml/ phút/ 1,73 m². Hiệu quả của candesartan ở trẻ em da đen ít hơn ở trẻ em không da đen.

An toàn và hiệu quả của candesartan ở trẻ em từ 1 đến < 6 tuổi chưa được thiết lập.

Chống chỉ định sử dụng candesartan cho trẻ em < 1 tuổi.

Suy gan: Liều khởi đầu 4 mg ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình, liều nên được điều chỉnh tùy theo đáp ứng. Chống chỉ định trên bệnh nhân suy gan nặng và/ hoặc ứ mật.

Suy thận: Liều khởi đầu là 4 mg ở bệnh nhân suy thận, bao gồm cả bệnh nhân thẩm tách, liều nên được điều chỉnh tùy theo đáp ứng. Kinh nghiệm sử dụng trên bệnh nhân suy thận rất nghiêm trọng hoặc giai đoạn cuối (Cl_{Cr} < 15 ml/ phút) còn hạn chế.

Giảm thể tích nội mạch: Cần nhắc liều khởi đầu 4 mg ở bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp, như ở bệnh nhân có thể bị giảm thể tích máu.

Bệnh nhân da đen: Tác dụng hạ huyết áp ở người da đen ít hơn ở những bệnh nhân không da đen. Do đó tăng liều hoặc điều trị phối hợp để kiểm soát huyết áp thường cần thiết hơn ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không da đen.

Suy tim:

Liều khởi đầu: 4 mg/ lần, ngày một lần. Tăng liều gấp đôi đến khi đạt liều mục tiêu 32 mg/ lần, ngày một lần (liều tối đa) hoặc liều cao nhất bệnh nhân còn dung nạp được, khoảng cách giữa các lần tăng liều lớn hơn hoặc bằng 2 tuần. Đánh giá bệnh nhân suy tim luôn nên kèm theo đánh giá chức năng thận bao gồm theo dõi nồng độ creatinin và kali huyết thanh.

Candesartan cilexetil có thể sử dụng cùng với các thuốc điều trị suy tim khác, bao gồm chất ức chế ACE, chẹn beta, thuốc lợi tiểu và digitalis, hoặc phối hợp các thuốc này. Candesartan cilexetil có thể sử dụng đồng thời với chất ức chế ACE ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng bất kể tiêu chuẩn tối ưu điều trị suy tim khi không dung nạp với chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid. Không khuyến cáo phối hợp chất ức chế ACE, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali và candesartan cilexetil và chỉ nên cân nhắc sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích, nguy cơ.

Đối tượng đặc biệt

Không cần chỉnh liều khởi đầu ở người cao tuổi, hoặc bệnh nhân giảm thể tích nội mạch, suy gan nhẹ đến trung bình, hoặc suy thận.

Trẻ em: Chưa có đầy đủ thông tin về an toàn và hiệu quả của thuốc trên trẻ em < 18 tuổi trong điều trị suy tim.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Trẻ em dưới 1 tuổi.

Ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.

Suy gan nặng và/ hoặc ứ mật.

Suy tim có kali huyết > 5 mmol/ lít, creatinin huyết > 265 micromol/ lít (> 30 mg/ lít) hoặc Cl_{Cr} < 30 ml/ phút.

Phối hợp candesartan cilexetil với các thuốc chứa aliskiren ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/ phút/ 1,73 m²).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận: Tương tự như các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin-aldosteron, candesartan cilexetil có thể gây thay đổi chức năng thận.

Khi candesartan cilexetil được sử dụng ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm suy thận, khuyến cáo định kỳ theo dõi nồng độ kali và creatinin huyết thanh. Kinh nghiệm sử dụng trên bệnh nhân suy thận rất nghiêm trọng hoặc giai đoạn cuối (Cl_{Cr} < 15 ml/ phút) còn hạn chế. Cần chỉnh liều candesartan cilexetil cẩn thận và theo dõi huyết áp chặt chẽ ở những bệnh nhân trên.

Đánh giá bệnh nhân suy tim nên bao gồm định kỳ kiểm tra chức năng thận, đặc biệt ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên và bệnh nhân suy thận. Trong quá trình chỉnh liều candesartan cilexetil,

khuyến cáo theo dõi nồng độ creatinin và kali huyết thanh. Thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy tim không bao gồm bệnh nhân với nồng độ creatinin huyết thanh > 265 $\mu\text{mol/L}$ (> 3 mg/dl). *Sử dụng đồng thời với chất ức chế ACE ở bệnh nhân suy tim:* Nguy cơ tác dụng không mong muốn, đặc biệt là tụt huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) có thể tăng lên khi sử dụng phối hợp candesartan cilexetil và chất ức chế ACE. Không khuyến cáo phối hợp bộ ba bao gồm chất ức chế ACE, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali và candesartan cilexetil và chỉ nên cân nhắc sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích, nguy cơ.

Không nên dùng chung chất ức chế ACE và chất đối kháng thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh cầu thận do đái tháo đường.

Thẩm tách máu: Trong khi thẩm tách, huyết áp có thể đặc biệt nhạy cảm với chất đối kháng thụ thể AT₁ do giảm thể tích huyết tương và hoạt hóa hệ renin-angiotensin-aldosteron. Do đó nên chỉnh liều candesartan cilexetil thận trọng và theo dõi huyết áp chặt chẽ ở bệnh nhân thẩm tách máu.

Hẹp động mạch thận: Thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosteron, bao gồm chất đối kháng thụ thể angiotensin II, có thể gây tăng urê huyết và nồng độ creatinin huyết thanh ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên, hoặc hẹp động mạch thận một bên.

Cấy ghép thận: Chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc trên bệnh nhân cấy ghép thận.

Tụt huyết áp: Thuốc có thể gây tụt huyết áp. Nguy cơ này sẽ tăng trên các bệnh nhân mất nước, mất muối, sử dụng thuốc lợi tiểu liều cao, suy tim, thẩm tách máu. Đối với bệnh nhân suy tim, có thể cần giảm tạm thời liều lượng của candesartan cilexetil hoặc thuốc lợi tiểu, đồng thời cần giám sát chặt chẽ huyết áp trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Gây mê và phẫu thuật: Thận trọng khi phải đại phẫu, phải gây mê vì có nguy cơ tụt huyết áp. Tụt huyết áp, rất hiếm gặp, có thể rất nghiêm trọng và cần phải tiêm truyền dịch và/ hoặc thuốc làm tăng huyết áp.

Hẹp van động mạch chủ và hẹp van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn: Cũng như với các thuốc giãn mạch khác, candesartan cilexetil phải dùng thận trọng trong các bệnh như: Hẹp động mạch chủ ảnh hưởng đến huyết động học hoặc hẹp van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Cường aldosteron tiên phát: Những bệnh nhân cường aldosteron tiên phát thường không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp tác dụng thông qua ức chế hệ renin-angiotensin nên candesartan cilexetil cũng không có tác dụng trên những bệnh nhân này.

Tăng kali huyết: Dùng chung candesartan cilexetil với các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc bổ sung kali, muối có chứa kali, hoặc các thuốc khác có thể gây tăng kali (như heparin) có thể gây tăng nồng độ kali huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp.

Tăng kali huyết có thể xảy ra trên các bệnh nhân suy tim sử dụng candesartan cilexetil. Khuyến cáo định kỳ theo dõi nồng độ kali huyết thanh. Phối hợp bao gồm một thuốc ức chế ACE, một thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (như spironolacton) và candesartan không được khuyến cáo sử dụng, chỉ nên sử dụng sau khi đánh giá cẩn thận nguy cơ và lợi ích.

Các phản ứng miễn cảm: Phản ứng kiểu phản vệ và/ hoặc phù mạch, đã được báo cáo sau khi sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, trong đó có candesartan. Vì vậy, candesartan không khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch dù có hoặc không có liên quan với việc sử dụng các thuốc ức chế ACE hay các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Các thận trọng khác: Nói chung candesartan cilexetil phải dùng thận trọng cho người bệnh có trương lực thành mạch và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (ví dụ người bệnh bị suy tim sung huyết nặng hoặc bị một bệnh thận nặng như hẹp động mạch thận hai bên) do có thể gây ra hạ huyết áp cấp, tăng nitơ huyết, thiếu niệu và (hiếm gặp) suy thận cấp. Cũng như các thuốc hạ huyết áp khác, có nguy cơ hạ huyết áp mạnh, đột ngột ở người bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não thiếu máu cục bộ có thể gây nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan có thể tăng lên khi dùng chung với các thuốc khác có thể gây hạ huyết áp.

Phụ nữ có thai: Không nên khởi đầu điều trị với chất đối kháng thụ thể angiotensin II khi mang thai. Trừ khi tiếp tục điều trị với chất đối kháng thụ thể angiotensin II được cho là cần thiết, bệnh nhân có ý định mang thai cần chuyển sang liệu pháp điều trị hạ huyết áp thay thế khác an

toàn cho thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị với chất đối kháng thụ thể angiotensin II ngay, và nếu thích hợp, nên bắt đầu sử dụng liệu pháp thay thế.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron: Đã có bằng chứng cho thấy dùng chung chất ức chế ACE, chất đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Không khuyến cáo phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron bằng cách dùng chung chất ức chế ACE, chất đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren. Nếu cần phải sử dụng, cần phải tiến hành dưới sự giám sát của chuyên gia và thường xuyên theo dõi chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên dùng chung chất ức chế ACE và chất đối kháng thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh cầu thận do đái tháo đường.

Trẻ em: Candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu ở trẻ em với độ lọc cầu thận < 30 ml/ phút/ 1,73 m².

Ở trẻ em giảm thể tích nội mạch (như bệnh nhân điều trị với thuốc lợi tiểu), đặc biệt ở người suy thận, nên khởi đầu điều trị candesartan cilexetil dưới sự giám sát chặt chẽ, và với liều khởi đầu thấp hơn.

Bệnh nhân sau khi có kinh nguyệt cần phải đánh giá khả năng mang thai theo định kỳ. Cần cung cấp thông tin cần thiết hoặc có biện pháp để phòng tránh nguy cơ phơi nhiễm thuốc trong thời gian mang thai.

Trẻ em < 1 tuổi: Khi dùng candesartan cilexetil có thể ảnh hưởng đến sự phát triển bình thường của thận.

Cảnh báo về tá dược

GUARENTE-8/ GUARENTE-16 có chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp kém dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng.

GUARENTE-8/ GUARENTE-16 có chứa polysorbat 80 có thể gây dị ứng.

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

Thời kỳ mang thai

Nguy cơ tử vong, dị tật cho thai nhi/ trẻ sơ sinh: Dùng các thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ thống renin-angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chưa thấy tai biến khi dùng candesartan trong 3 tháng đầu thai kỳ, nhưng cần phải ngừng candesartan càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai. Sau khi candesartan cilexetil được phép lưu hành trên thị trường, đã có ca báo cáo về độc tính trên thai nhi và trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng thuốc này trong thai kỳ.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ, và chống chỉ định thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu candesartan có tiết vào sữa mẹ hay không. Do tiềm tàng nguy cơ có hại cho trẻ nhỏ đang bú mẹ, phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Lưu ý khi sử dụng candesartan cilexetil có thể gây chóng mặt, nhức đầu, do đó cần phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy trong khi vẫn còn các triệu chứng trên.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Do candesartan chuyển hóa không đáng kể qua cytochrom P450 và ở nồng độ điều trị không có tác động trên các enzym P450, nên tương tác với các thuốc chuyển hóa hoặc ức chế cytochrom P450 là không đáng kể. Chưa thấy tương tác có ý nghĩa giữa candesartan với các thuốc tim mạch như digoxin, enalapril, nifedipin; với thuốc chống đông máu như wafarin; với thuốc chống tăng glucose huyết như glyburid; với các thuốc tránh thai đường uống;

Thuốc kháng viêm không steroid kể cả các thuốc chọn lọc trên COX-2: Ở người già, bệnh nhân có giảm thể tích tuần hoàn, tổn thương chức năng thận, việc dùng chung NSAIDs với

candesartan có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận kể cả suy thận cấp. Ngoài ra, NSAIDs có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của candesartan.

Với các thuốc chống tăng huyết áp khác: Các thuốc chống tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của candesartan. Mặc dù vậy candesartan vẫn có thể kết hợp được với các thuốc chống tăng huyết áp khác như các thuốc chẹn beta, chẹn calci hoặc các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid. Việc điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu ở liều cao có thể tạo ra hiện tượng giảm thể tích máu và nguy cơ tụt huyết áp khi dùng candesartan.

Bổ sung kali hoặc các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali: Dùng đồng thời candesartan với các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali hoặc bổ sung kali có thể làm tăng nồng độ kali huyết.

Lithi: Việc dùng chung candesartan và lithi làm tăng nồng độ và độc tính của lithi do đó phải theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi trong máu.

Aliskiren: Dùng đồng thời với candesartan có thể gây hạ huyết áp, tăng kali huyết, ảnh hưởng đến chức năng thận. Không dùng phối hợp candesartan và các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường. Tránh dùng chung candesartan và các thuốc chứa aliskiren cho bệnh nhân suy thận (GFR \leq 60 ml/ phút).

Trẻ em: Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc trên trẻ em.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Điều trị tăng huyết áp: ADR thường nhẹ, nhất thời và tương đương với nhóm chứng (dùng giả dược). Tần suất ADR không liên quan đến tuổi và liều. Tỷ lệ phải ngừng thuốc (3,1%) tương tự như nhóm dùng giả dược (3,2%).

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Nhiễm trùng: Nhiễm trùng đường hô hấp.

Thần kinh: Chóng mặt, nhức đầu.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10.000$

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt.

Chuyển hoá: Tăng kali huyết, giảm natri huyết.

Hô hấp: Ho.

Tiêu hoá: Buồn nôn.

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

Da: Phù mạch, phát ban, mẩn ngứa.

Cơ xương: Đau cơ, khớp, đau lưng.

Thận: Suy thận, tăng creatinin, tăng urê huyết, hạ huyết áp, phù mạch.

Trẻ em.

Các tác dụng không mong muốn và mức độ nghiêm trọng như người lớn, nhưng tần suất gặp phải cao hơn so với người lớn, đặc biệt ở những tác dụng không mong muốn sau:

- Đau đầu, chóng mặt, ho và nhiễm trùng đường hô hấp rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$).
- Phát ban thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)
- Tăng kali huyết, giảm natri huyết, và chức năng gan bất thường ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$).
- Loạn nhịp xoang, viêm hầu họng và sốt thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$) ở trẻ em, nhưng không thấy báo cáo ở người lớn. Tuy nhiên những triệu chứng trên chỉ tạm thời và thường gặp ở trẻ em.

Tính an toàn của candesartan cilexetil ở trẻ em và người lớn khác nhau không có ý nghĩa.

Điều trị suy tim: Liều dùng tới 32 mg/ ngày.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Chuyển hoá: Tăng kali huyết.

Mạch máu: Hạ huyết áp.

Thận: Suy thận: Tăng creatinin, tăng urê huyết, hạ huyết áp, phù mạch.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10.000$

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt.

Thần kinh: Chóng mặt, nhức đầu.

Hô hấp: Ho.

Chuyển hoá: Giảm natri huyết.

Tiêu hoá: Buồn nôn.

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

Da: Phù mạch, phát ban, mày đay, ngứa ngứa.

Cơ xương: Đau cơ, khớp, đau lưng.

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.

9. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện về quá liều hay gặp nhất là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh phế vị.

Loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa: Cân nhắc dùng than hoạt tính. Nếu xảy ra triệu chứng hạ huyết áp, phải tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ như truyền natri clorid 0,9%, 10-20 ml/ kg, dùng dopamin, epinephrin. Giám sát bệnh nhân: Giám sát các dấu hiệu sống, chức năng thận, enzym gan.

Thẩm tách máu không thải loại được candesartan do thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (> 90%).

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

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

Sản xuất tại:



DAVIPHARM

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ

(DAVI PHARM)

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

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 25/09/2017