

TacanAPC 32/25

Candesartan cilexetil 32 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em*

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

1. Thành phần: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất:

Candesartan cilexetil 32 mg

Hydrochlorothiazid..... 25 mg

Thành phần tá dược:

Lactose, Microcrystalline cellulose, Hyproxypopyl cellulose, Calci carboxymethylcellulose, Magnesi stearat, Tinh bột ngô, Polysorbat, Red iron oxyd.

2. Dạng bào chế: Viên nén.

3. Chỉ định

• TacanAPC 32/25 được chỉ định để điều trị tăng huyết áp do thuốc làm giảm huyết áp. Giảm huyết áp làm giảm nguy cơ gặp các biến cố tim mạch gây tử vong và không gây tử vong, chủ yếu là đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Những lợi ích này đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm có đối chứng ở các thuốc giảm huyết áp từ nhiều nhóm được lý khác nhau bao gồm cả nhóm thuốc của 2 dược chất này. Không có thử nghiệm đối chứng nào với TacanAPC 32/25 chứng minh giảm nguy cơ gặp các biến cố tim mạch.

Kiểm soát huyết áp cao là một phần trong việc điều trị toàn diện các nguy cơ tim mạch, bao gồm kiểm soát lipid, điều trị bệnh tiểu đường, điều trị chống huyết khối, cai thuốc lá, tập thể dục và hạn chế lượng natri ăn vào. Nhiều bệnh nhân sẽ cần nhiều hơn một loại thuốc để đạt được huyết áp mục tiêu. Nhiều loại thuốc hạ huyết áp, từ nhiều nhóm được lý và với các cơ chế tác dụng khác nhau, đã được chứng minh trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch, và có thể kết luận rằng tác dụng giảm huyết áp, mà không bao gồm có một số tính chất được lý khác, chịu trách nhiệm lớn cho những lợi ích đó. Lợi ích lớn nhất và phù hợp nhất trên tim mạch là giảm nguy cơ đột quỵ. Giảm nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch cũng thường xuyên quan sát thấy.

Tăng huyết áp tâm thu hoặc tâm trương làm tăng nguy cơ trên tim mạch, nguy cơ tuyệt đối tăng dựa vào chỉ số mmHg sẽ cao hơn khi áp lực máu cao hơn. Do đó, ngay cả khi chỉ giảm vừa phải trong tăng huyết áp nặng cũng có thể mang lại lợi ích đáng kể. Nguy cơ tương đối giảm do giảm huyết áp là tương tự giữa các nhóm dân số có nguy cơ tuyệt đối khác nhau. Vì vậy lợi ích tuyệt đối sẽ cao hơn ở những bệnh nhân có nguy cơ cao mà không phụ thuộc vào tình trạng tăng huyết áp của bệnh nhân (ví dụ, bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường hoặc tăng lipid máu), và những bệnh nhân này sẽ được dự đoán sẽ có lợi ích từ việc điều trị tích cực cho mục tiêu huyết áp thấp hơn.

Một số loại thuốc hạ huyết áp có tác dụng hạ huyết áp thấp hơn (khi đơn trị liệu) ở bệnh nhân da đen và nhiều loại thuốc hạ huyết áp có các chỉ định và tác dụng cộng thêm được phê duyệt (ví dụ như đau thắt ngực, suy tim hoặc bệnh thận do

đái tháo đường). Cần xem xét những yếu tố này để lựa chọn hướng dẫn điều trị.

Thuốc phối hợp liều cố định này không được chỉ định cho điều trị khởi đầu.

4. Liều dùng-Cách dùng

Liều khởi đầu thông thường được khuyến cáo của candesartan cilexetil là 16 mg mỗi ngày một lần khi nó được sử dụng như đơn trị liệu ở những bệnh nhân không bị suy giảm thể tích. Candesartan cilexetil có thể được dùng một hoặc hai lần mỗi ngày với tổng liều hàng ngày từ 8 mg đến 32 mg. Bệnh nhân cần giảm huyết áp hơn nữa nên dùng liều đến 32 mg. Liều lớn hơn 32 mg dường như không có tác dụng hạ huyết áp nhiều hơn.

Hydrochlorothiazid có hiệu quả với liều 12,5 đến 50 mg mỗi ngày một lần.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận: Chưa có khuyến cáo về liều TacanAPC 32/25 ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 mg/ phút.

Sử dụng cho bệnh nhân suy gan vừa và nặng: TacanAPC 32/25 không được khuyến cáo để điều trị khởi đầu cho bệnh nhân suy gan vừa và nặng vì chưa có sẵn thuốc phối hợp phù hợp với liều khởi đầu của candesartan cilexetil cho nhóm bệnh nhân này là 8 mg.

Liều pháp thay thế: TacanAPC 32/25 có thể thay thế cho các thành phần riêng lẻ có liều dùng tương ứng.

Đề liều theo tác dụng trên lâm sàng: Bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát với hydrochlorothiazid 25 mg một lần mỗi ngày có thể tăng tác dụng giảm huyết áp với TacanAPC 16/12.5 (Candesartan cilexetil 16 mg + Hydrochlorothiazid 12,5 mg). Bệnh nhân có huyết áp được kiểm soát với hydrochlorothiazid 25 mg nhưng đang giảm kali huyết thanh có thể có tác dụng giảm huyết áp tương tự hoặc cao hơn với TacanAPC 16/12.5 (Candesartan cilexetil 16 mg + Hydrochlorothiazid 12,5 mg) và cải thiện nồng độ kali huyết thanh.

Bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát với candesartan cilexetil 32 mg có thể tăng tác dụng giảm huyết áp với TacanAPC 32/12.5 (Candesartan cilexetil 32 mg + Hydrochlorothiazid 12,5 mg) và sau đó là TacanAPC 32/25. Tác dụng hạ huyết áp tối đa ở bất kỳ liều phối hợp candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid nào có thể xuất hiện trong vòng 4 tuần kể từ khi bắt đầu dùng liều đó.

TacanAPC 32/25 có thể được dùng cùng với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

TacanAPC 32/25 có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

5. Chống chỉ định

TacanAPC 32/25 chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với candesartan cilexetil, với hydrochlorothiazid, với

thuốc sulfonamid khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không dùng đồng thời aliskiren với TacanAPC 32/25 ở bệnh nhân đái tháo đường.

TacanAPC 32/25 chống chỉ định ở bệnh nhân vô niệu.

6. Cảnh báo và thận trọng

Độc tính bào thai

Sử dụng thuốc tác động lên hệ thống renin-angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai nhi và làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Tình trạng thiếu nước ối do thuốc gây ra có thể kèm theo giảm sản phôi và biến dạng xương của thai nhi. Các tác dụng bất lợi có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh bao gồm giảm sản sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong. Khi phát hiện có thai, ngừng candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid càng sớm càng tốt. Những hậu quả bất lợi này thường liên quan đến việc sử dụng các loại thuốc này trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của của thai kỳ. Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học kiểm tra các bất thường của thai nhi sau khi tiếp xúc với thuốc chống tăng huyết áp trong ba tháng đầu thai kỳ đã không phân biệt được thuốc ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin với các thuốc chống tăng huyết áp khác. Xử lý thích hợp tăng huyết áp của mẹ khi mang thai là rất quan trọng để tối ưu hóa lợi ích cho cả mẹ và thai nhi.

Trong trường hợp bất thường mà không có sự thay thế thích hợp cho việc điều trị với thuốc ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin cho bệnh nhân, nên thông báo cho người mẹ các nguy cơ có thể cho thai nhi. Thực hiện kiểm tra siêu âm nối tiếp để đánh giá môi trường nước ối. Nếu quan sát thấy thiếu nước ối, hãy ngừng candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid, trừ khi việc này được coi là bảo vệ mạng sống cho người mẹ. Xét nghiệm thai nhi có thể phù hợp, dựa trên số tuần mang thai. Tuy nhiên, bệnh nhân và bác sĩ cần lưu ý rằng thiếu nước ối có thể không xuất hiện cho đến sau khi thai nhi có các tổn thương không hồi phục. Quan sát cẩn thận trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm với candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid trong tử cung đối với các biểu hiện huyết áp thấp, thiếu niệu và tăng kali máu.

Không có bằng chứng về quái thai hoặc tác dụng phụ khác đối với sự phát triển của phôi thai trên chuột nhắt, chuột hoặc thỏ đang mang thai được điều trị với candesartan cilexetil riêng lẻ hoặc kết hợp với hydrochlorothiazid đường uống. Đối với chuột nhắt, liều tối đa của candesartan cilexetil là 1000 mg/ kg/ ngày (gấp khoảng 150 lần liều tối đa được khuyến nghị hàng ngày ở người [MRHD]¹). Đối với chuột, liều tối đa của candesartan cilexetil là 100 mg/ kg/ ngày (gấp khoảng 31 lần [MRHD]¹). Đối với thỏ, liều tối đa của candesartan cilexetil là 1 mg/ kg/ ngày (liều độc hại của mẹ là khoảng một nửa [MRHD]¹). Trong mỗi nghiên cứu này, hydrochlorothiazid đã được thử nghiệm ở cùng một mức liều (10 mg/ kg/ ngày, khoảng 4, 8 và 15 lần [MRHD]¹ ở chuột nhắt, chuột và thỏ, tương ứng). Không có bằng chứng về tác hại đối với thai nhi hoặc phôi thai của chuột hoặc chuột nhắt trong các nghiên cứu trong đó hydrochlorothiazid được dùng một mình cho chuột hoặc chuột nhắt mang thai với liều lên đến 1.000 và 3.000 mg/ kg/ ngày, tương ứng.

Thiazid vượt qua hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu cuống rốn. Có nguy cơ vàng da, giảm tiêu cầu thai nhi hoặc

trẻ sơ sinh, và có thể gặp các phản ứng bất lợi khác mà đã xảy ra ở người lớn.

Hạ huyết áp

Candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid có thể gây triệu chứng hạ huyết áp. Triệu chứng hạ huyết áp rất có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm thể tích và/ hoặc mất muối do điều trị lợi tiểu kéo dài, hạn chế muối trong chế độ ăn uống, lọc máu, tiêu chảy hoặc nôn. Bệnh nhân bị hạ huyết áp có triệu chứng có thể yêu cầu tạm thời giảm liều candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid hoặc bù thể tích. Nên bù thể tích và/ hoặc muối trước khi bắt đầu trị liệu với candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid.

Ở những bệnh nhân bị suy tim, candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid có thể gây hạ huyết áp quá mức, có thể dẫn đến thiếu niệu, tăng urê huyết và (hiếm gặp) bị suy thận cấp và tử vong. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị với candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid dưới sự giám sát y tế chặt chẽ; theo dõi chặt chẽ trong 2 tuần đầu điều trị và bắt cứ khi nào tăng liều candesartan cilexetil hoặc thuốc lợi tiểu. Thông báo cho bệnh nhân dùng candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid rằng tình trạng choáng đầu có thể xảy ra, đặc biệt là trong những ngày đầu điều trị và cần báo cáo với bác sĩ kê đơn. Nếu có ngất xảy ra, ngừng candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid cho đến khi được tư vấn bởi bác sĩ.

Thông báo với bệnh nhân rằng uống không đủ nước, ra mồ hôi quá nhiều, tiêu chảy hoặc nôn có thể dẫn đến tụt huyết áp quá mức cùng với các triệu chứng tiếp theo là choáng đầu và có thể ngất.

Suy giảm chức năng thận

Theo dõi chức năng thận định kỳ ở bệnh nhân điều trị với candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid. Thay đổi chức năng thận bao gồm suy thận cấp có thể do thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin và thuốc lợi tiểu. Bệnh nhân có chức năng thận có thể phụ thuộc một phần vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin (ví dụ, bệnh nhân bị hẹp động mạch thận, bệnh thận mạn tính, suy tim nặng hoặc suy giảm thể tích) có thể có nguy cơ đặc biệt phát triển bệnh thiếu niệu, tăng urê huyết tiến triển, hoặc suy thận cấp với candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid. Cần nhắc tiếp tục hoặc ngừng điều trị ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận trên lâm sàng khi dùng candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid.

Nồng độ kali bất thường

Thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin có thể gây tăng kali máu. Hydrochlorothiazid có thể gây hạ kali máu và hạ natri máu. Hạ kali máu dẫn đến hạ magnesi máu, hạ magnesi thì khó điều trị mặc dù đã bổ sung kali. Nên theo dõi định kỳ nồng độ chất điện giải trong huyết thanh.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với các liều candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid khác nhau, tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp bị hạ kali máu (kali huyết thanh < 3,5 mEq / L) là 2,5% so với 2,1% đối với giả dược; tỷ lệ tăng kali máu (kali huyết thanh > 5,7 mEq / L) là 0,4% so với 1,0% đối với giả dược. Không có bệnh nhân nào dùng candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid 16-12,5 mg hoặc 32-12,5 mg đã bị ngưng sử dụng do tăng hoặc giảm kali huyết thanh.

Thông báo cho bệnh nhân dùng candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid là không sử dụng các chất bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các loại thuốc khác có

thể được yêu cầu như một cách để hồi phục huyết áp và/ hoặc thay thế khi chức năng thận bị rối loạn.

Cận thị cấp tính và Glaucoma góc đóng thứ phát

Hydrochlorothiazid, một sulfonamid, có thể gây ra phản ứng đặc ứng, dẫn đến cận thị cấp tính thoáng qua và bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần khi bắt đầu dùng thuốc. Bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị chính là ngừng hydrochlorothiazid càng sớm càng tốt. Điều trị y tế hoặc phẫu thuật kịp thời có thể cần được xem xét nếu áp lực nội nhãn không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ phát triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng sulfonamid hoặc penicillin.

Phản ứng quá mẫn

Phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng nhiều khả năng gặp ở những bệnh nhân có tiền sử như vậy.

Rối loạn chuyển hóa

Hydrochlorothiazid có thể thay đổi dung nạp glucose và tăng nồng độ cholesterol và triglycerid trong huyết thanh.

Hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh do giảm độ thanh thải của acid uric và có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm chứng tăng acid uric máu và thúc đẩy bệnh gút ở những bệnh nhân nhạy cảm.

Thiazid làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và có thể gây tăng calci huyết thanh. Tránh sử dụng candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid ở bệnh nhân tăng calci máu.

Lupus ban đỏ hệ thống

Thuốc lợi tiểu thiazid đã được báo cáo là làm trầm trọng hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

Khả năng gây ung thư, khả năng gây đột biến gen, suy giảm khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu về khả năng gây ung thư nào đã được thực hiện trên thuốc phối hợp candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid. Không có bằng chứng về khả năng gây ung thư khi candesartan cilexetil dùng đường uống với liều lên tới 100 mg/ kg/ ngày cho chuột nhắt và 1.000 mg/ kg/ ngày cho chuột trong 104 tuần. Chuột được dùng thuốc qua ống thông dạ dày, còn chuột nhắt được dùng thuốc qua chế độ ăn. Các liều dùng (dung nạp tối đa) này cho thấy mức phơi nhiễm toàn thân với candesartan (AUC) ở chuột nhắt gấp khoảng 7 lần và ở chuột là hơn 70 lần so với mức phơi nhiễm ở người với liều khuyến cáo tối đa hàng ngày (32 mg).

Các nghiên cứu trong hai năm ở chuột nhắt và chuột đã không phát hiện ra bằng chứng về khả năng gây ung thư của hydrochlorothiazid ở chuột nhắt cái (với liều lên tới khoảng 600 mg/ kg/ ngày) hoặc ở chuột đực và chuột cái (với liều tối đa khoảng 100 mg/ kg/ ngày). Tuy nhiên, đã tìm thấy bằng chứng không rõ ràng về độc tính gây ung thư gan ở chuột nhắt đực.

Sử dụng cho trẻ em

Đối với trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm trong tử cung với candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid:

- Nếu thiếu niệu hoặc hạ huyết áp xảy ra, thì chú ý hỗ trợ huyết áp và tưới máu thận. Truyền máu hoặc lọc máu

có thể được yêu cầu như một cách để hồi phục huyết áp và/ hoặc thay thế khi chức năng thận bị rối loạn.

- Tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhi chưa được thiết lập.

Tà dược

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt tổng số lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên được thông báo về hậu quả của việc tiếp xúc với candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid khi mang thai. Thảo luận về các lựa chọn điều trị với phụ nữ có kế hoạch mang thai. Bệnh nhân nên được yêu cầu báo cáo về việc mang thai cho bác sĩ càng sớm càng tốt (xem *Độc tính bào thai* trong **Cảnh báo và thận trọng**).

8. Sử dụng cho phụ nữ cho con bú

Người ta không biết liệu candesartan có được bài tiết qua sữa mẹ hay không, nhưng candesartan đã được chứng minh là có trong sữa chuột. Thiazid xuất hiện trong sữa mẹ. Do có khả năng gây ảnh hưởng xấu đến trẻ bú mẹ, nên cần đưa ra quyết định ngừng cho con bú hay ngừng thuốc, dựa vào tầm quan trọng của việc sử dụng thuốc đối với người mẹ.

9. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của candesartan đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc đã được thực hiện. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng đôi khi chóng mặt hoặc mệt mỏi có thể xảy ra trong khi điều trị với candesartan.

10. Tương tác thuốc

Do candesartan không bị chuyển hóa đáng kể bởi hệ thống cytochrom P450 và ở nồng độ trị liệu không có ảnh hưởng trên enzym P450, nên không được dự đoán tương tác với các thuốc ức chế hoặc bị chuyển hóa bởi các enzym này.

Các tương tác thường gặp của candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid

Các chất chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm các chất ức chế Cyclooxygenase-2 (COX-2) chọn lọc

Ở những bệnh nhân là người già, người bị suy giảm thể tích (bao gồm cả những người đang điều trị lợi tiểu), hoặc có chức năng thận bị suy giảm, dùng đồng thời NSAID, bao gồm chất ức chế COX-2 chọn lọc, với chất đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm candesartan, có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp. Những tác động này thường hồi phục. Theo dõi chức năng thận định kỳ ở bệnh nhân đang điều trị bằng candesartan và NSAID.

Tác dụng hạ huyết áp của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm candesartan có thể bị suy giảm bởi NSAID bao gồm các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc.

Liti: Sự gia tăng nồng độ liti trong huyết thanh và độc tính của liti đã được báo cáo trong quá trình sử dụng đồng thời với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc hydrochlorothiazid. Cần theo dõi nồng độ liti huyết thanh trong suốt thời gian sử dụng đồng thời.

Các tương tác với candesartan cilexetil

Sự phong tỏa kép của hệ thống Renin-Angiotensin (RAS)

Phong tỏa kép RAS do thuốc ức chế thụ thể angiotensin, thuốc ức chế enzym chuyển hoặc aliskiren có liên quan đến tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và thay đổi chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với đơn trị liệu. Theo

nhân dùng candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid và các thuốc khác ảnh hưởng đến RAS.

Dùng đồng thời candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, bổ sung kali, thay thế muối có chứa kali hoặc các loại thuốc khác làm tăng nồng độ kali huyết thanh có thể dẫn đến tăng kali máu. Cần theo dõi kali huyết thanh ở những bệnh nhân này.

Không dùng đồng thời aliskiren với candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid ở bệnh nhân tiểu đường. Tránh sử dụng aliskiren với candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy thận (GFR <60 ml / phút) (xem **Chống chỉ định**)

Tương tác với hydrochlorothiazid

Rượu, barbiturat hoặc thuốc gây nghiện: Có thể gây hạ huyết áp thể đứng.

Thuốc trị đái tháo đường (đường uống và insulin): Điều chỉnh liều của thuốc trị đái tháo đường có thể cần thiết.

Diazoxid: Tác dụng tăng đường huyết của diazoxid có thể được tăng cường bởi các thiazid.

Resin trao đổi ion: Dùng liều đơn resin cholestyramin hoặc colestipol với hydrochlorothiazid sẽ làm giảm sự hấp thu của resin cholestyramin hoặc colestipol từ đường tiêu hóa tương ứng lên đến 85% và 43%. Sắp xếp liều dùng của hydrochlorothiazid và các loại resin trao đổi ion sao cho hydrochlorothiazid được dùng ít nhất 4 giờ trước hoặc 4 - 6 giờ sau khi sử dụng resin.

Thuốc giãn cơ xương, không phân cực (ví dụ, tubocurarin): Có thể khả năng đáp ứng với thuốc giãn cơ như dẫn xuất curare.

Digitalis: Hạ kali máu hoặc hạ magesi máu do thiazid có thể dẫn đến ngộ độc digoxin.

Noradrenalin: Thiazid có thể làm giảm đáp ứng động mạch với noradrenalin, nhưng không đủ để ngăn chặn hiệu quả làm tăng áp trong sử dụng điều trị.

Steroid hoặc Hormon adrenocorticotropic: Hạ kali máu có thể xuất hiện trong khi sử dụng đồng thời với steroid hoặc hormon adrenocorticotropic (ACTH).

Các chế phẩm gây độc tế bào: Thiazid có thể làm giảm bài tiết qua thận của các thuốc gây độc tế bào (ví dụ cyclophosphamid, methotrexat) và tăng tác dụng ức chế tủy của các thuốc này.

Cyclosporin: Điều trị đồng thời với cyclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu và biến chứng bệnh gút.

11. Tác dụng không mong muốn (ADR):

Candesartan Cilexetil-hydrochlorothiazid

Candesartan cilexetil-hydrochlorothiazid đã được đánh giá tính an toàn ở hơn 2.800 bệnh nhân được điều trị tăng huyết áp. Hơn 750 bệnh nhân trong số này đã được nghiên cứu trong ít nhất sáu tháng và hơn 500 bệnh nhân đã được điều trị ít nhất một năm. Các phản ứng bất lợi nói chung là nhẹ và thoáng qua tự nhiên và hiếm khi cần ngừng điều trị. Tỷ lệ chung của các tác dụng phụ được báo cáo với Candesartan cilexetil-hydrochlorothiazid tương đương với giả được. Tần suất chung của các trải nghiệm bất lợi không liên quan đến liều lượng, tuổi tác, giới tính hoặc chủng tộc. Trong các thử nghiệm đối chứng giả được bao gồm 1.089 bệnh nhân được điều trị với các liều candesartan cilexetil (liều 2-32 mg) và hydrochlorothiazid (liều 6,25-25 mg) và 592 bệnh nhân được điều trị bằng giả được, tác dụng phụ

(có hoặc không liên quan đến điều trị) xảy ra ở hơn 2% bệnh nhân được điều trị với candesartan cilexetil-hydrochlorothiazid và thường gặp ở Candesartan cilexetil-hydrochlorothiazid hơn giả được là: Rối loạn hệ hô hấp: nhiễm trùng đường hô hấp trên (3,6% so với 3,0%); Toàn thân: đau lưng (3,3% so với 2,4%); triệu chứng giống cúm (2,5% so với 1,9%); Hệ thần kinh trung ương/ ngoại biên: chóng mặt (2,9% so với 1,2%).

Tác dụng không mong muốn báo cáo sau khi thuốc lưu hành

Những tác dụng không mong muốn sau đây sau đây rất hiếm khi được báo cáo sau khi thuốc lưu hành với candesartan cilexetil:

Tiêu hóa: Chức năng gan bất thường và viêm gan.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt.

Miền dịch học: Phù mạch

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng kali máu, hạ natri máu.

Rối loạn hệ hô hấp: Ho

Rối loạn da và phần phụ: Ngứa, nổi mẩn và nổi mề đay.

Các báo cáo hiếm gặp về tiêu cơ vân đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.

Hydrochlorothiazid

Các tác dụng không mong muốn khác đã được báo cáo với hydrochlorothiazid, mà không liên quan đến nguyên nhân, được liệt kê dưới đây:

Tiêu hóa: viêm tụy, vàng da (vàng da ứ mật), viêm tuyến nước bọt, chuột rút, táo bón, kích ứng dạ dày, chán ăn.

Huyết học: thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu.

Quá mẫn: phản ứng phản vệ, viêm mạch hoại tử (viêm mạch và viêm mạch máu dưới da), suy hô hấp bao gồm viêm phổi và phù phổi, nhạy cảm ánh sáng, nổi mề đay, ban xuất huyết.

Cơ xương khớp: co thắt cơ bắp.

Ung thư da không phải hắc tố (non-melanoma):

Hydrochlorothiazid có liên quan đến việc tăng nguy cơ ung thư da không phải hắc tố. Trong một nghiên cứu được thực hiện trong Hệ thống Sentinel, nguy cơ gia tăng chủ yếu đối với ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) và ở những bệnh nhân da trắng dùng liều tích lũy lớn. Nguy cơ gia tăng đối với SCC trong dân số nói chung là khoảng 1 trường hợp thêm vào trên 16.000 bệnh nhân mỗi năm, và đối với bệnh nhân da trắng dùng liều tích lũy ≥ 50.000 mg, nguy cơ tăng thêm khoảng 1 trường hợp SCC thêm vào cho mỗi 6.700 bệnh nhân mỗi năm.

Da: ban đỏ đa dạng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy bao gồm hoại tử biểu bì nhiễm độc, rụng tóc.

Giác quan: nhìn mờ thoáng qua, chứng thấy sắc vàng.

Niệu – sinh dục: liệt dương.

12. Quá liều và cách xử trí

Candesartan Cilexetil - hydrochlorothiazid

Không có trường hợp tử vong nào được ghi nhận trong các nghiên cứu độc tính cấp tính ở chuột nhắt, chuột và chó với liều uống lên tới 2000 mg/kg candesartan cilexetil hoặc liều candesartan cilexetil 2000 mg/kg kết hợp với hydrochlorothiazid 1000 mg/ kg ở chuột. Ở những con chuột

nhận được cho uống một liều chất chuyển hóa chính, candesartan, liều gây chết tối thiểu lớn hơn 1000 mg/ kg nhưng dưới 2000 mg/ kg.

Dữ liệu có sẵn liên quan đến quá liều với candesartan cilexetil ở người còn hạn chế. Các biểu hiện có khả năng nhất của quá liều với candesartan cilexetil sẽ là hạ huyết áp, chóng mặt và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm có thể xảy ra do kích thích giao cảm (thần kinh phế vị). Nếu có triệu chứng hạ huyết áp xuất hiện, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ. Đối với hydrochlorothiazid, các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất được quan sát là những dấu hiệu gây ra bởi sự suy giảm chất điện giải (hạ kali máu, hạ clo máu, hạ natri máu) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Nếu digitalis cũng đã được dùng, hạ kali máu có thể làm tăng loạn nhịp tim.

Candesartan không thể loại bỏ được bằng thẩm tách máu. Mức độ hydrochlorothiazid được loại bỏ bằng thẩm tách máu chưa được thiết lập.

Điều trị

Trong việc điều trị quá liều, hãy xem xét khả năng quá liều nhiều loại thuốc, tương tác thuốc và thay đổi được động học ở bệnh nhân.

13. Tính chất

Dược lực học

Cơ chế tác dụng

Angiotensin II được hình thành từ angiotensin I bởi một phản ứng được xúc tác bởi enzym chuyển đổi angiotensin (ACE, kininase II). Angiotensin II là chất làm tăng áp chính của hệ thống renin-angiotensin, với các tác dụng bao gồm co mạch, kích thích tổng hợp và giải phóng aldosteron, kích thích tim và tái hấp thu natri ở thận. Candesartan ngăn chặn sự co mạch và sự tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách ngăn chặn có chọn lọc sự gắn kết của angiotensin II với thụ thể AT₁ trong nhiều mô, chẳng hạn như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận. Do đó tác dụng của candesartan, độc lập với các con đường để tổng hợp angiotensin II.

Ngoài ra còn có một thụ thể AT₂ được tìm thấy trong nhiều mô, nhưng AT₂ không biết là có liên quan đến sự cân bằng tim mạch. Candesartan có ái lực đối với thụ thể AT₁ lớn hơn nhiều (> 10.000 lần) so với thụ thể AT₂.

Sự phong tỏa hệ thống renin-angiotensin với chất ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), ức chế sinh tổng hợp angiotensin II từ angiotensin I, được sử dụng rộng rãi trong điều trị tăng huyết áp. Thuốc ức chế ACE cũng ức chế sự thoái biến của bradykinin, một phản ứng cũng được xúc tác bởi ACE. Bởi vì candesartan không ức chế ACE (kininase II), nó không ảnh hưởng đến đáp ứng với bradykinin. Cho dù sự khác biệt có liên quan lâm sàng chưa được biết đến. Candesartan không gắn kết hoặc chặn các thụ thể hormone hoặc các kênh ion khác được biết là quan trọng trong điều hòa tim mạch.

Sự phong tỏa thụ thể angiotensin II ức chế phản hồi điều hòa âm tính của angiotensin II trên sự bài tiết renin, nhưng kết quả là tăng hoạt động renin trong huyết tương và nồng độ angiotensin II không khác phục được tác dụng của candesartan đối với huyết áp.

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu thiazid. Cơ chế tác dụng của thiazid trên sự tái hấp thu các chất điện giải ở ống

thận, tác động trực tiếp làm tăng sự bài tiết natri và clorid với lượng tương đương.

Một cách gián tiếp, tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương, do đó làm tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng tiết aldosteron, tăng mất kali qua nước tiểu và giảm kali huyết thanh. Sự kết nối renin-aldosteron được trung gian bởi angiotensin II, vì vậy dùng đồng thời một chất đối kháng thụ thể angiotensin II có xu hướng đảo ngược sự mất kali liên quan với những thuốc lợi tiểu này.

Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của thiazid vẫn chưa được biết rõ.

Candesartan cilexetil

Candesartan ức chế tác dụng tăng huyết áp của angiotensin II phụ thuộc vào liều. Sau 1 tuần dùng 8 mg candesartan cilexetil một lần mỗi ngày, tác dụng tăng huyết áp đã bị ức chế khoảng 90% khi đạt đỉnh và với sự ức chế khoảng 50% trong 24 giờ.

Nồng độ angiotensin I và angiotensin II trong huyết tương và hoạt tính renin huyết tương (PRA), tăng phụ thuộc sau liều sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại candesartan cilexetil cho các đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân tăng huyết áp. Hoạt tính của ACE không bị thay đổi ở những người khỏe mạnh sau khi dùng lặp lại candesartan cilexetil. Sử dụng một lần mỗi ngày lên đến 16 mg candesartan cilexetil cho những người khỏe mạnh không ảnh hưởng đến nồng độ aldosteron trong huyết tương, nhưng sự giảm nồng độ aldosteron trong huyết tương đã được ghi nhận khi dùng liều candesartan cilexetil 32 mg được dùng cho bệnh nhân tăng huyết áp. Mặc dù có tác dụng của candesartan cilexetil đối với sự bài tiết aldosteron, nhưng có rất ít ảnh hưởng lên nồng độ kali huyết thanh.

Trong các nghiên cứu đa liều ở bệnh nhân tăng huyết áp, không có thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng trong chức năng trao đổi chất bao gồm nồng độ cholesterol toàn phần, triglycerid, glucose hoặc acid uric trong huyết thanh. Trong một nghiên cứu kéo dài 12 tuần với 161 bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 không phụ thuộc insulin và tăng huyết áp, không có sự thay đổi về nồng độ HbA_{1c}.

Hydrochlorothiazid

Sau khi uống hydrochlorothiazid, tác dụng lợi tiểu bắt đầu trong vòng 2 giờ, đạt cực đại trong khoảng 4 giờ và kéo dài khoảng 6 đến 12 giờ.

Dược động học

Tổng quát

Candesartan cilexetil

Candesartan cilexetil được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn từ đường tiêu hóa, được thủy phân ester thành chất có hoạt tính sinh học candesartan, một chất đối kháng thụ thể AT₁ của angiotensin II có chọn lọc.

Candesartan chủ yếu được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu và phân (qua mật). Nó bị chuyển hóa một lượng nhỏ ở gan bằng cách O-deethylation thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Thời gian bán thải của candesartan là khoảng 9 giờ. Sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại, được động học của candesartan là tuyến tính cho liều uống lên đến 32 mg candesartan cilexetil. Candesartan và chất chuyển hóa không có hoạt tính của nó không tích lũy trong huyết thanh khi lặp lại liều dùng hàng ngày.

Candesartan cilexetil, sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan ước tính là 15%. Sau khi uống thuốc, nồng độ đỉnh trong huyết thanh (C_{max}) đạt được sau 3 đến 4 giờ. Thực phẩm có hàm lượng chất béo cao không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của candesartan sau khi uống candesartan cilexetil.

Hydrochlorothiazid

Khi nồng độ trong huyết tương được theo dõi ít nhất 24 giờ, thời gian bán thải trong huyết tương quan sát được thay đổi trong khoảng 5,6 và 14,8 giờ.

Chuyển hoá và thải trừ

Candesartan cilexetil

Tổng độ thanh thải trong huyết tương của candesartan là 0,37 mL/ phút/ kg, với độ thanh thải ở thận là 0,19 mL/ phút/ kg.

Khi dùng candesartan bằng đường uống, khoảng 26% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Sau khi uống một liều candesartan cilexetil ^{14}C , khoảng 33% đồng vị phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 67% trong phân. Sau tiêm tĩnh mạch candesartan ^{14}C , khoảng 59% đồng vị phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 36% trong phân.

Sự bài tiết qua mật góp phần loại bỏ candesartan.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa nhưng được đào thải nhanh qua thận. Ít nhất 61% liều dùng sau khi uống được thải trừ dưới dạng không thay đổi trong vòng 24 giờ.

Phân bố

Candesartan cilexetil

Thể tích phân bố của candesartan là 0,13 L/kg. Candesartan gắn kết cao với protein huyết tương (> 99%) và không thâm nhập vào các tế bào hồng cầu. Sự gắn kết protein là không đổi khi nồng độ huyết tương của candesartan cao hơn khoảng nồng độ đạt được với liều khuyến cáo. Ở chuột, nó đã được chứng minh, candesartan vượt qua hàng rào máu não kém. Nó cũng đã được chứng minh trên chuột candesartan đi qua nhau thai và được phân bố trong bào thai.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid qua nhau thai nhưng không qua hàng rào máu não và được bài tiết qua sữa mẹ.

Các đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Dược động học của candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân <18 tuổi.

Người già

Dược động học của candesartan đã được nghiên cứu ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi). Nồng độ candesartan cao hơn ở người cao tuổi (C_{max} cao hơn khoảng 50% và AUC cao hơn khoảng 80%) so với các đối tượng trẻ dùng cùng liều. Dược động học của candesartan là tuyến tính ở người già, và

candesartan và chất chuyển hóa không có hoạt tính của nó không tích lũy trong huyết thanh của những đối tượng này sau khi dùng liều lặp lại, mỗi ngày một lần. Không cần thiết điều chỉnh liều khởi đầu.

Giới tính

Không có sự khác biệt về dược động học của candesartan giữa nam và nữ.

Suy thận

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp bị suy thận, nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng cao.

Sau khi dùng liều lặp lại, AUC và C_{max} ở những bệnh nhân bị thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 mL/ phút/1,73m²) cao gấp đôi so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Dược động học của candesartan ở bệnh nhân tăng huyết áp đang thẩm phân máu tương tự như những người bị tăng huyết áp bị suy thận nặng. Candesartan không thể được thải trừ bởi thẩm phân máu.

Thuốc lợi tiểu thiazid được đào thải qua thận, với thời gian bán thải cuối cùng là 5-15 giờ. Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân bị suy thận (độ thanh thải creatinin trung bình 19 mL/ phút), thời gian bán thải của việc loại bỏ hydrochlorothiazid được kéo dài đến 21 giờ.

Tính an toàn và hiệu quả của candesartan cilexetil + hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy thận nặng ($CrCL \leq 30$ mL/ phút) chưa được thiết lập. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($CrCL 60-90$ mL / phút) hoặc suy thận vừa ($CrCL 30-60$ mL / phút).

Suy gan

Dược động học của candesartan ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ (Child-Pugh A) hoặc vừa (Child-Pugh B) thì tương tự với người tình nguyện khỏe mạnh khi dùng liều đơn candesartan cilexetil 16 mg. AUC của candesartan ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình tăng tương ứng 30% và 145%. C_{max} của candesartan đã tăng 56% và 73% tương ứng. Dược động học của candesartan trong suy gan nặng chưa được nghiên cứu.

Không nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Ở những bệnh nhân bị suy gan vừa, Candesartan cilexetil + Hydrochlorothiazid không được khuyến cáo để khởi đầu vì liều khởi đầu thích hợp là 8 mg không có sẵn.

Theo dõi bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ của sự cân bằng chất dịch và chất điện giải có thể gây hôn mê gan.

14. Quy cách đóng gói:

Vĩ nhôm – nhôm, 10 viên/ vỉ. Hộp 1 vỉ, 3 vỉ, 10 vỉ.

Vĩ bấm nhôm – PVDC, 10 viên/ vỉ. Hộp 1 vỉ, 3 vỉ, 10 vỉ.

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

16. Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A

Khu Công Nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai

Điện thoại: 02513-566202

AMPHARCO U.S.A