

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc: KEMIRA 28.5

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

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em

3. Thành phần công thức thuốc: mỗi viên nén không bao chứa

Hoạt chất: Candesartan cilexetil 16mg; Hydrochlorothiazid (HCTZ) 12,5 mg

Tá dược: Docusate natri, Natri lauryl sulphat, Carmellose calci, Starch maize pregelatinized, Hydroxypropyl cellulose, Lactose monohydrat, Magnesi stearat.

4. Dạng bào chế: Viên nén màu trắng, trơn dài, lõm hai mặt, có vạch khắc ở một mặt.

5. Chỉ định

Thuốc được chỉ định điều trị tăng huyết áp, có tác dụng hạ huyết áp. Hạ huyết áp làm giảm nguy cơ mắc các biến cố tim mạch có hoặc không gây tử vong, chủ yếu là đột quỵ và bệnh nhồi máu cơ tim. Những lợi ích này đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm có đối chứng về thuốc điều trị tăng huyết áp thuộc nhiều nhóm dược lý khác nhau, bao gồm cả nhóm dược lý của sản phẩm này. Chưa có các thử nghiệm có đối chứng chứng minh việc giảm nguy cơ mắc các biến cố tim mạch được thực hiện với Kemira 28.5.

Kiểm soát tăng huyết áp phải là một phần của kiểm soát nguy cơ tim mạch toàn diện, bao gồm kiểm soát lipid, bệnh tiểu đường, điều trị chống huyết khối, cai thuốc lá, tập thể dục và hạn chế natri. Nhiều bệnh nhân sẽ cần nhiều hơn một loại thuốc để đạt được huyết áp mục tiêu.

Nhiều loại thuốc điều trị tăng huyết áp, thuộc nhiều nhóm dược lý khác nhau 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 đó là tác dụng hạ huyết áp, chứ không phải một số đặc tính dược lý khác của thuốc, là nguyên nhân chính mang lại những lợi ích đó. Lợi ích lớn nhất và nhất quán về tim mạch là giảm nguy cơ đột quỵ, nhưng việc giảm nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch cũng được thấy thường xuyên.

Huyết áp tâm thu hoặc tâm trương tăng cao làm tăng nguy cơ trên tim mạch và mức tăng nguy cơ tuyệt đối trên mỗi mmHg sẽ lớn hơn khi huyết áp cao hơn, do đó, ngay cả việc giảm nhẹ tình trạng tăng huyết áp nặng cũng có thể mang lại lợi ích đáng kể. Việc giảm nguy cơ tương đối do hạ huyết áp là tương tự giữa các quần thể có nguy cơ tuyệt đối khác nhau, vì vậy lợi ích tuyệt đối sẽ lớn hơn ở những bệnh nhân có nguy cơ cao hơn và không phụ thuộc vào tình trạng tăng huyết áp của họ (ví dụ, bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường hoặc tăng lipid máu), và những bệnh nhân như vậy sẽ có hy vọng được hưởng lợi từ việc điều trị tích cực hơn nhằm đạt được huyết áp mục tiêu thấp hơn.

Một số loại thuốc điều trị tăng huyết áp có hiệu quả thấp hơn (dưới dạng đơn trị liệu) ở bệnh nhân da đen và nhiều loại thuốc điều trị tăng huyết áp có chỉ định và tác dụng bổ sung đã được phê duyệt

(ví dụ: đối với chứng đau thắt ngực, suy tim hoặc bệnh thận do tiểu đường). Những thông tin này có thể giúp lựa chọn liệu pháp điều trị.

Không khuyến cáo dùng dạng phối hợp này để điều trị khởi đầu

6. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống. Kemira 28.5 có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều dùng:

Liều khởi đầu thông thường được khuyến cáo của candesartan cilexetil là 16 mg một lần mỗi ngày khi được sử dụng đơn trị liệu ở những bệnh nhân không bị giảm thể tích. Thuốc 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 nhiều hơn nữa nên được điều chỉnh 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 từ 12,5 đến 50 mg một lần mỗi ngày.

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận: Không khuyến cáo dùng Kemira 28.5 ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 mg/phút.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng: Không khuyến cáo khởi đầu điều trị bằng Kemira 28.5 vì liều khởi đầu thích hợp của candesartan cilexetil là 8 mg.

Liệu pháp thay thế: Thuốc phối hợp có thể thay thế cho các thành phần đã được điều chỉnh liều.

Điều chỉnh liều theo hiệu quả lâm sàng: Một bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp khi dùng 25 mg hydrochlorothiazid một lần mỗi ngày có thể có được tác dụng hạ huyết áp gia tăng từ Kemira 28.5.

Một bệnh nhân có huyết áp được kiểm soát khi dùng 25 mg hydrochlorothiazid nhưng đang bị giảm kali huyết thanh có thể có được tác dụng hạ huyết áp tương tự hoặc tăng dần từ Kemira 28.5 và kali huyết thanh có thể cải thiện.

Một bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp khi dùng candesartan cilexetil 32 mg có thể có được tác dụng hạ huyết áp tăng lên khi dùng candesartan/hydrochlorothiazid 32-12,5 mg và sau đó là 32-25 mg. Tác dụng hạ huyết áp tối đa của bất kỳ liều candesartan/hydrochlorothiazid nào có thể đạt được trong vòng 4 tuần kể từ khi bắt đầu dùng liều đó.

Kemira 28.5 có thể được dùng cùng với các thuốc hạ huyết áp khác.

7. Chống chỉ định

Chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn với candesartan, hydrochlorothiazid hay thuốc thuộc nhóm sulfonamide khác.

Không dùng đồng thời aliskiren với thuốc này ở bệnh nhân tiểu đường.

Chống chỉ định ở bệnh nhân vô niệu.

Chống chỉ định ở bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Độc tính với bào thai:

Việc sử dụng các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai nhi và làm tăng tỷ lệ mắc bệnh cũng như tử vong ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Thiếu ối có thể liên quan đến tình trạng giảm sản phổi và biến dạng xương của thai nhi. Các tác dụng phụ tiềm ẩn ở trẻ sơ sinh bao gồm giảm sản xương sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong. Khi phát hiện có thai, hãy ngừng dùng thuốc càng sớm càng tốt. Những tác dụng không mong muốn này thường liên quan đến việc sử dụng các loại thuốc này trong 3 tháng giữa và cuối của thai kỳ. Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học kiểm tra các bất thường của thai nhi sau khi sử dụng thuốc hạ huyết áp trong ba tháng đầu đã không phân biệt được các thuốc tác động đến hệ renin-angiotensin với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Kiểm soát một cách phù hợp tình trạng tăng huyết áp của bà mẹ khi mang thai là rất quan trọng để tối ưu hóa kết quả cho cả mẹ và thai nhi.

Trong trường hợp bất thường, không có phương pháp thay thế thích hợp cho việc điều trị bằng thuốc tác động đến hệ renin-angiotensin cho một bệnh nhân cụ thể, hãy thông báo cho người mẹ về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Thực hiện kiểm tra siêu âm định kỳ để đánh giá môi trường trong ối. Nếu quan sát thấy thiếu ối, cần phải ngừng sử dụng thuốc, trừ khi việc đó được coi là cần thiết để cứu sống người mẹ. Kiểm tra thai nhi có thể phù hợp, dựa trên tuần thai. Tuy nhiên, bệnh nhân và bác sĩ nên biết rằng thiếu ối có thể không xuất hiện cho đến khi thai nhi bị tổn thương không thể phục hồi. Theo dõi chặt chẽ trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm candesartan/hydrochlorothiazid trong tử cung về tình trạng hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu.

Không có bằng chứng về khả năng gây quái thai hoặc các tác dụng phụ khác lên sự phát triển của phôi thai khi chuột nhắt, chuột cống hoặc thỏ mang thai được uống candesartan cilexetil đơn trị liệu hoặc kết hợp với hydrochlorothiazid. Đối với chuột nhắt, liều candesartan cilexetil tối đa là 1000 mg/kg/ngày (gấp khoảng 150 lần liều tối đa được khuyến nghị hàng ngày ở người [MRHD]¹). Đối với chuột cống, liều candesartan cilexetil tối đa là 100 mg/kg/ngày (gấp khoảng 31 lần MRHD¹). Đối với thỏ, liều candesartan cilexetil tối đa là 1 mg/kg/ngày (liều gây độc cho thỏ mẹ bằng khoảng một nửa MRHD¹). Trong mỗi nghiên cứu, hydrochlorothiazid được thử nghiệm ở cùng mức liều (10 mg/kg/ngày, gấp khoảng 4, 8 và 15 lần MRHD¹ tương ứng ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ). Không có bằng chứng về tác hại đối với bào thai hoặc phôi thai chuột cống hay chuột nhắt trong các nghiên cứu mà trong đó hydrochlorothiazid được dùng đơn lẻ cho chuột cống hoặc chuột nhắt đang mang thai với liều tương ứng lên tới 1000 và 3000 mg/kg/ngày.

Thiazid đi qua hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu cuống rốn. Có nguy cơ vàng da ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh, giảm tiểu cầu và có thể có các tác dụng không mong muốn khác xảy ra ở người lớn.

Huyết áp thấp:

Thuốc có thể gây hạ huyết áp có triệu chứng. Hạ huyết áp có triệu chứng thường xảy ra nhất ở những bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc mất muối do điều trị bằng thuốc lợi tiểu kéo dài, chế độ ăn kiêng hạn chế muối, lọc máu, tiêu chảy hoặc nôn. Bệnh nhân bị hạ huyết áp có triệu chứng có thể cần phải giảm liều candesartan/hydrochlorothiazid tạm thời hoặc bù dịch. Sự giảm thể tích và/hoặc mất muối nên được điều chỉnh trước khi bắt đầu điều trị bằng candesartan/hydrochlorothiazid.

Ở bệnh nhân suy tim, candesartan/hydrochlorothiazid có thể gây hạ huyết áp quá mức, dẫn đến thiếu niệu, tăng nito huyết và (hiếm khi) suy thận cấp và tử vong. Ở những bệnh nhân như vậy, nên bắt đầu điều trị bằng candesartan/hydrochlorothiazid dưới sự giám sát y tế chặt chẽ; họ nên được theo dõi chặt chẽ trong 2 tuần đầu điều trị và bất cứ khi nào tăng liều candesartan hoặc thuốc lợi tiểu.

Suy giảm chức năng thận:

Theo dõi chức năng thận định kỳ ở bệnh nhân điều trị bằng candesartan/hydrochlorothiazid. Những thay đổi về chức năng thận bao gồm suy thận cấp có thể do thuốc ức chế hệ renin-angiotensin và thuốc lợi tiểu. Những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc một phần vào hoạt động của hệ renin-angiotensin (ví dụ, bệnh nhân bị hẹp động mạch thận, bệnh thận mạn tính, suy tim nặng hoặc giảm thể tích) có thể có nguy cơ đặc biệt mắc chứng thiếu niệu, tăng nito huyết tiến triển, hoặc suy thận cấp bởi candesartan/hydrochlorothiazid. Cân nhắc tạm dừng hoặc ngừng điều trị ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận đáng kể trên lâm sàng khi dùng candesartan/hydrochlorothiazid.

Bất thường về kali:

Thuốc ức chế hệ renin-angiotensin có thể gây tăng kali máu. Hydrochlorothiazid có thể gây hạ kali máu và hạ natri máu. Hạ magesi máu có thể dẫn đến hạ kali máu và khó điều trị mặc dù đã bổ sung đầy đủ kali. Theo dõi điện giải huyết thanh định kỳ.

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% ở nhóm dùng 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 phải ngừng sử dụng candesartan/hydrochlorothiazid 16-12,5 mg hoặc 32-12,5 mg do tăng hoặc giảm kali huyết thanh.

Cận thị cấp tính và bệnh tăng nhãn áp 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 giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau 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 sử dụng hydrochlorothiazid càng nhanh càng tốt. Có thể cần phải xem

xét điều trị y tế hoặc phẫu thuật kịp thời nếu áp lực nội nhãn vẫn 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 thường gặp hơn ở những bệnh nhân có tiền sử như vậy.

THẬN TRỌNG

Rối loạn chuyển hóa

Hydrochlorothiazid có thể làm thay đổi khả năng dung nạp glucose và làm 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 acid uric và có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng 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/hydrochlorothiazid ở bệnh nhân tăng calci máu.

Lupus ban đỏ hệ thống:

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

Thông tin cho bệnh nhân

Thai kỳ:

Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên được thông báo về hậu quả của việc phơi nhiễm với candesartan/hydrochlorothiazid trong thai kỳ. Thảo luận về các lựa chọn điều trị với phụ nữ dự định mang thai. Bệnh nhân nên được yêu cầu báo cáo việc mang thai cho bác sĩ càng sớm càng tốt.

Hạ huyết áp có triệu chứng:

Thông báo cho bệnh nhân dùng candesartan/hydrochlorothiazid rằng tình trạng choáng váng có thể xảy ra, đặc biệt là trong những ngày đầu điều trị và điều này cần được báo cho bác sĩ kê đơn. Cần thông báo với bệnh nhân rằng nếu ngất xỉu xảy ra, hãy ngừng sử dụng candesartan/hydrochlorothiazid cho đến khi được tư vấn bác sĩ.

Cần tư vấn cho tất cả bệnh nhân rằng uống không đủ nước, đổ mồ hôi quá nhiều, tiêu chảy hoặc nôn có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức, với cùng hậu quả là chóng mặt và có thể ngất xỉu.

Tăng kali máu:

Yêu cầu bệnh nhân dùng candesartan/hydrochlorothiazid không sử dụng thuốc bổ sung kali, thuốc thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh mà không hỏi ý kiến bác sĩ kê đơn.

Ung thư da không phải u hắc tố:

Hướng dẫn bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid bảo vệ da khỏi ánh nắng mặt trời và khám sàng lọc ung thư da thường xuyên.

Sử dụng cho trẻ em

Trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm candesartan/hydrochlorothiazid trong tử cung:

Nếu xảy ra thiếu niệu hoặc hạ huyết áp, cần chú ý tới việc hỗ trợ huyết áp và tưới máu thận.

Truyền máu thay thế hoặc lọc máu có thể được yêu cầu như một biện pháp đảo ngược tình trạng hạ huyết áp và/hoặc thay thế cho chức năng thận bị rối loạn.

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em chưa được thiết lập

Tá dược lactose

Do trong thuốc có thành phần lactose, nên với những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lapp lactose hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Độc tính với bào thai: Xin tham khảo mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Thai kỳ:

Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên được thông báo về hậu quả của việc phơi nhiễm với candesartan/hydrochlorothiazid trong thai kỳ. Thảo luận về các lựa chọn điều trị với phụ nữ dự định mang thai. Bệnh nhân nên được yêu cầu báo cáo việc mang thai cho bác sĩ càng sớm càng tốt.

Phụ nữ cho con bú:

Hiện chưa rõ candesartan có được bài tiết qua sữa mẹ hay không, nhưng candesartan đã được chứng minh là có trong sữa chuột cống. Thiazid xuất hiện trong sữa mẹ. Do khả năng gây tác dụng không mong muốn đối với trẻ bú mẹ, nên quyết định ngừng cho con bú hay ngừng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

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

17/08/2018

Không nên dùng thuốc vì đau đầu, mệt mỏi, chóng mặt có thể xảy ra.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

* Tương tác của thuốc

Vì candesartan không được chuyển hóa đáng kể bởi hệ cytochrome P450 và ở nồng độ điều trị không có tác dụng lên enzym P450 nên không thể xảy ra tương tác với các thuốc ức chế enzym P450 hoặc được chuyển hóa bởi các enzym đó.

Tương tác chung của cả candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid

Thuốc chống viêm không steroid bao gồm thuốc ức chế chọn lọc Cyclooxygenase-2 (Chất ức chế COX-2)

Ở những bệnh nhân cao tuổi, bị giảm thể tích (bao gồm cả những người đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu) hoặc bị tổn thương chức năng thận, việc sử dụng đồng thời các NSAID, bao gồm cả thuốc ức chế COX-2 chọn lọc, với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm cả candesartan, có thể dẫn đến tình trạng suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp có thể xảy ra. Những tác động này thường hồi phục. Cần theo dõi chức năng thận định kỳ ở những bệnh nhân đang điều trị bằng candesartan và NSAID.

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

Lithium

Tăng nồng độ lithium trong huyết thanh và độc tính của lithium đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithium với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc hydrochlorothiazid. Cần theo dõi nồng độ lithium huyết thanh khi sử dụng đồng thời.

Tương tác với candesartan cilexetil

Phong bế kép hệ Renin-Angiotensin (RAS)

Việc phong bế kép RAS bằng thuốc ức chế thụ thể angiotensin, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin hoặc aliskiren có liên quan đến tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và thay đổi chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với đơn trị liệu. Cần theo dõi chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và điện giải ở bệnh nhân dùng candesartan/hydrochlorothiazid và các thuốc khác tác động đến RAS.

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

Phân tích

Không dùng đồng thời aliskiren với candesartan/hydrochlorothiazid ở bệnh nhân tiểu đường. Tránh sử dụng aliskiren cùng với candesartan/hydrochlorothiazid ở bệnh nhân suy thận (GFR < 60 mL/phút).

Tương tác với hydrochlorothiazid

Rượu, barbiturat hoặc thuốc gây nghiện - Có thể có nguy cơ hạ huyết áp thể đứng.

Thuốc điều trị đái tháo đường (thuốc uống và insulin) – có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc trị đái tháo đường.

Diazoxid – tác dụng tăng đường huyết của diazoxid có thể được tăng cường bởi thiazid.

Nhựa trao đổi ion – liều đơn của nhựa cholestyramin hoặc colestipol liên kết với hydrochlorothiazid và làm giảm sự hấp thu của hydrochlorothiazid qua đường tiêu hóa tương ứng lên tới 85% và 43%. Sắp xếp liều hydrochlorothiazid và nhựa trao đổi ion sao cho hydrochlorothiazid được dùng ít nhất 4 giờ trước hoặc 4-6 giờ sau khi dùng nhựa trao đổi ion.

Thuốc giãn cơ không khử cực (ví dụ, tubocurarin) – có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ như dẫn xuất curare.

Glycosid tim – hạ kali máu hoặc hạ maginesi máu do thiazid có thể dẫn đến ngộ độc digoxin.

Noradrenalin - thiazid có thể làm giảm khả năng đáp ứng của động mạch với noradrenalin, nhưng không đủ để loại trừ hiệu quả của thuốc trong điều trị.

Steroid hoặc hormon vỏ thượng thận – hạ kali máu có thể tiến triển khi sử dụng đồng thời với steroid hoặc hormon vỏ thượng thận (ACTH).

Các thuốc gây độc tế bào – thiazid có thể làm giảm sự bài tiết qua thận của các thuốc gây độc tế bào (ví dụ cyclophosphamid, methotrexat) và làm tăng nguy cơ gây suy tủy xương của chúng.

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

Gây ung thư, đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu về khả năng gây ung thư đã được tiến hành đối với kết hợp candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid. Không có bằng chứng về khả năng gây ung thư khi candesartan cilexetil được dùng theo đường uống cho chuột nhắt và chuột cống trong tối đa 104 tuần với liều tương ứng lên tới 100 và 1000 mg/kg/ngày. Chuột cống nhận thuốc bằng ống thông trong khi chuột nhắt nhận thuốc qua thức ăn. Những liều candesartan cilexetil (được dung nạp tối đa) này tạo ra sự phơi nhiễm toàn thân với candesartan (AUCs), ở chuột nhắt xấp xỉ 7 lần và ở chuột cống gấp hơn 70 lần sự phơi nhiễm ở người ở liều khuyến cáo tối đa hàng ngày cho người (32 mg). Các nghiên cứu trong hai năm cho ăn ở chuột nhắt và chuột cống, được tiến hành dưới sự bảo trợ của Chương trình Chất độc Quốc gia (NTP), đã không cho thấy bằng chứng về khả năng gây ung thư của



hydrochlorothiazid ở chuột nhắt cái (với liều lên đến khoảng 600 mg/kg/ngày) hoặc ở chuột cống đực và cái (với liều lên tới khoảng 100 mg/kg/ngày). Tuy nhiên, NTP đã tìm thấy bằng chứng rõ ràng về khả năng gây ung thư gan ở chuột nhắt đực.

Candesartan cilexetil hoặc candesartan (chất chuyển hóa có hoạt tính), kết hợp với hydrochlorothiazid, đã cho kết quả dương tính *in vitro* đối với phân tích sai hình nhiễm sắc thể ở phổi chuột hamster Trung Quốc (CHL) và xét nghiệm đột biến u lympho chuột nhắt. Kết hợp candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid cho kết quả âm tính đối với thử nghiệm gây đột biến ở vi khuẩn (thử nghiệm Ames), thử nghiệm tổng hợp ADN không định hạn ở gan chuột, thử nghiệm sai hình nhiễm sắc thể ở tủy xương chuột cống và thử nghiệm vi nhân trong tủy xương chuột nhắt.

Cả candesartan và chất chuyển hóa O-deethyl của nó đều cho kết quả dương tính với độc tính di truyền trong phân tích sai hình nhiễm sắc thể CHL *in vitro*. Cả hai hợp chất đều không cho kết quả dương tính trong xét nghiệm gây đột biến vi khuẩn Ames hoặc trong xét nghiệm tế bào ung thư hạch *in vitro* của chuột nhắt. Candesartan (chứ không phải chất chuyển hóa O-deethyl của nó) cũng được đánh giá *in vivo* trong thử nghiệm vi nhân của chuột nhắt và *in vitro* trong thử nghiệm đột biến gen buồng trứng của chuột hamster Trung Quốc (CHO), trong cả hai trường hợp đều cho kết quả âm tính. Candesartan cilexetil đã được đánh giá trong thử nghiệm Ames, thử nghiệm tế bào ung thư hạch *in vitro* ở chuột, thử nghiệm tổng hợp ADN không định hạn của tế bào gan trong cơ thể chuột cống và thử nghiệm vi nhân trong cơ thể chuột nhắt, trong mỗi trường hợp đều cho kết quả âm tính. Candesartan cilexetil không được đánh giá trong các phân tích sai hình nhiễm sắc thể CHL hoặc đột biến gen CHO.

Khi hydrochlorothiazid được thử nghiệm đơn độc, các kết quả dương tính *in vitro* đã thu được trong thử nghiệm trao đổi nhiễm sắc thể chị em CHO (khả năng tạo clastogen) và thử nghiệm tế bào ung thư hạch của chuột nhắt (tính gây đột biến) và trong thử nghiệm không phân ly của *Aspergillus nidulans*. Hydrochlorothiazid không gây đột biến *in vitro* trong xét nghiệm Ames về đột biến điểm và xét nghiệm CHO về sai hình nhiễm sắc thể, hoặc xét nghiệm *in vivo* sử dụng nhiễm sắc thể tế bào mầm của chuột nhắt, nhiễm sắc thể tủy xương của chuột hamster Trung Quốc và gen tính trạng lặn liên kết giới tính ruồi giấm.

Không có nghiên cứu về khả năng sinh sản được thực hiện đối với phối hợp candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid. Khả năng sinh sản và tần suất sinh sản không bị ảnh hưởng trong các nghiên cứu ở chuột cống đực và cái cho liều uống lên đến 300 mg candesartan cilexetil/kg/ngày (gấp 83 lần liều tối đa hàng ngày ở người là 32 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Hydrochlorothiazid không gây bất lợi đối với khả năng sinh sản của chuột nhắt và chuột cống ở cả hai giới trong các nghiên cứu, trong đó những loài này bị phơi nhiễm, dùng cùng với thức ăn, với liều tương ứng lên đến 100 và 4 mg/kg, trước khi thụ thai và trong suốt thời kỳ mang thai.

* **Tương kỵ của thuốc:** 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

Candesartan cilexetil-hydrochlorothiazid:

Thuốc tham chiếu ATACAND HCT đã được đánh giá về độ an toàn trên hơn 2800 bệnh nhân 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 trong ít nhất một năm. Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và thoáng qua về bản chất và hiếm khi phải ngừng điều trị. Tỷ lệ gặp phải của các tác dụng không mong muốn được báo cáo với ATACAND HCT tương đương với giả dược. Tần suất chung của các tác dụng không mong muốn không liên quan đến liều lượng, tuổi tác, giới tính hoặc chủng tộc.

Trong các thử nghiệm đối chứng với giả dược bao gồm 1089 bệnh nhân được điều trị bằng các phối hợp khác nhau của candesartan cilexetil (liều 2-32 mg) và hydrochlorothiazid (liều 6,25-25 mg) và 592 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, các tác dụng không mong muốn, cho dù có liên quan đến điều trị hay không, xảy ra ở hơn 2% bệnh nhân được điều trị bằng ATACAND HCT, có tần suất xảy ra đối với ATACAND HCT cao hơn so với giả dược là: rối loạn hệ hô hấp: nhiễm khuẩn 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%).

Dữ liệu sau khi tiếp thị

Những trường hợp sau đây rất hiếm được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc candesartan cilexetil:

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

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

Miễn dịch: 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, phát ban và nổi mào ngứa.

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, không xét tới quan hệ nhân quả, được liệt kê dưới đây:

Tiêu hóa: viêm tụy, vàng da (vàng da ú mật trong gan), 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 mao mạch), suy hô hấp bao gồm viêm phổi và phù phổi, nhạy cảm với ánh sáng, nổi mề đay, ban xuất huyết.

Cơ xương: cơ thất cơ

Ung thư da không phải u hắc tố: hydrochlorothiazid có liên quan đến việc tăng nguy cơ ung thư da không phải u hắc tố. Trong một nghiên cứu được thực hiện trong hệ thống Sentinel (thuộc FDA của Mỹ), nguy cơ gia tăng chủ yếu là ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) và ở những bệnh nhân da trắng dùng liều tích lũy lớn. Nguy cơ mắc SCC tăng lên trong tổng dân số là xấp xỉ thêm 1 trường hợp trên 16000 bệnh nhân mỗi năm và đối với bệnh nhân da trắng dùng liều tích lũy ≥ 50.000 mg, nguy cơ tăng lên là xấp xỉ thêm 1 trường hợp SCC trên mỗi 6700 bệnh nhân mỗi năm.

Da: hồng ban 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, xanthopsia (chứng nhìn hóa vàng)

Niệu sinh dục: bất lực

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

13. Quá Liều và cách xử trí

Candesartan cilexetil–hydrochlorothiazid:

Không có trường hợp tử vong nào được quan sát thấy trong các nghiên cứu về độc tính cấp tính ở chuột nhắt, chuột cống và chó được cho uống liều đơn lên đến 2000 mg/kg candesartan cilexetil hoặc ở chuột cống cho uống liều đơn lên đến 2000 mg/kg candesartan cilexetil kết hợp với 1000 mg/kg hydrochlorothiazid. Ở chuột nhắt được cho uống liều duy nhất chất chuyển hóa chính candesartan, liều gây tử vong tối thiểu lớn hơn 1000 mg/kg nhưng nhỏ hơn 2000 mg/kg.

Dữ liệu hiện có về quá liều candesartan cilexetil ở người còn hạn chế. Các triệu chứng có nhiều khả năng xảy ra nhất của quá liều candesartan cilexetil là hạ huyết áp, chóng mặt và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm có thể xảy ra do kích thích phó giao cảm (phế vị). Nếu hạ huyết áp có triệu chứng xảy ra, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ. Đối với hydrochlorothiazid, các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất được quan sát thấy là do mất điện giải (hạ kali huyết, hạ clo huyết, hạ natri huyết) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Nếu glycosid tim cũng đã được sử dụng, hạ kali máu có thể làm tăng rối loạn nhịp tim.

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

Xử trí

Khi dùng thuốc quá liều, hãy xem xét khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, tương tác giữa các thuốc và thay đổi được động học ở bệnh nhân.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: thuốc điều trị tăng huyết áp dạng phối hợp thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (loại AT1) và thuốc lợi tiểu hydrochlorothiazid.

Mã ATC: C09DA06

-Cơ chế tác dụng:

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

Ngoài ra còn có một thụ thể AT2 được tìm thấy trong nhiều mô, nhưng AT2 không được cho là có liên quan đến cân bằng nội môi tim mạch. Candesartan có ái lực với thụ thể AT1 lớn hơn nhiều (> 10000 lần) so với thụ thể AT2.

Phong bế hệ renin-angiotensin bằng thuốc ức chế ACE, có tác dụng 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 giáng bradykinin, một phản ứng cũng được xúc tác bởi ACE. Vì candesartan không ức chế enzym chuyển (kininase II), nên nó không ảnh hưởng đến đáp ứng với bradykinin. Chưa rõ sự khác biệt này có liên quan đến lâm sàng hay không. Candesartan không liên kết hay phong bế các thụ thể hormone hoặc kênh ion khác được cho là quan trọng trong điều hòa tim mạch.

Phong bế thụ thể angiotensin II làm ức chế điều hòa ngược âm tính của angiotensin II đối với sự bài tiết renin, nhưng tăng hoạt tính renin huyết tương và tăng nồng độ angiotensin II trong tuần hoàn không vượt quá tác dụng của candesartan đối với huyết áp.

Hydrochlorothiazid là thuốc lợi tiểu thiazid. Thiazid ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận, trực tiếp làm tăng bài tiết natri và clorua với khối 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 bài tiết aldosterone, tăng lượng kali bài tiết qua nước tiểu và giảm nồng độ kali trong huyết thanh. Liên kết renin-aldosterone được trung gian bởi angiotensin II, do đó sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có xu hướng đảo ngược tình trạng mất kali liên quan đến các thuốc lợi tiểu này.

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

-Dược lực học

Candesartan cilexetil:

TRUNG TAM THUỐC

Candesartan ức chế tác dụng tăng huyết áp của dung dịch tiêm truyền angiotensin II, phụ thuộc vào liều. Sau 1 tuần dùng liều 8 mg candesartan cilexetil 1 lần/ngày, tác dụng tăng huyết áp bị ức chế ở mức cao nhất xấp xỉ 90% với khoảng 50% sự ức chế kéo dài trong 24 giờ.

Nồng độ angiotensin I và angiotensin II trong huyết tương, và hoạt tính renin huyết tương (PRA), tăng (phụ thuộc liều) sau khi dùng candesartan cilexetil một lần và lặp lại ở người 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. Dùng một lần mỗi ngày lên đến 16 mg candesartan cilexetil đối với người khỏe mạnh không ảnh hưởng đến nồng độ aldosterone trong huyết tương, nhưng nồng độ aldosterone trong huyết tương giảm đã được quan sát thấy khi dùng 32 mg candesartan cilexetil cho bệnh nhân tăng huyết áp. Mặc dù candesartan cilexetil có ảnh hưởng đối với bài tiết aldosteron, nhưng ảnh hưởng rất ít đến nồng độ kali huyết thanh đã được ghi nhận.

Trong các nghiên cứu đa liều với bệnh nhân tăng huyết áp, không có thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng trong chức năng chuyển hóa bao gồm nồng độ cholesterol toàn phần, triglycerid, glucose hoặc acid uric trong huyết thanh. Trong một nghiên cứu kéo dài 12 tuần trên 161 bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin (tuýp 2) và tăng huyết áp, không có sự thay đổi về mức 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.

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu:

Candesartan cilexetil:

Candesartan cilexetil được thủy phân ngay ở liên kết ester trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa, để chuyển thành chất có hoạt tính là candesartan, một chất đối kháng thụ thể angiotensin II loại chọn lọc AT₁.

Candesartan được bài tiết chủ yếu dưới dạng không đổi qua nước tiểu và phân (qua mật). Một lượng nhỏ chuyển hóa ở gan thông qua O-deethyl hóa thành một chất chuyển hóa bất hoạt. Thời gian bán thải của candesartan là khoảng 9 giờ. Sau khi dùng một lần và lặp lại, dược động học của candesartan là tuyến tính đối với liều uống lên đến 32 mg candesartan cilexetil. Candesartan và chất chuyển hóa bất hoạt của nó không tích lũy trong huyết thanh khi dùng liều lặp lại một lần mỗi ngày.

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

Hydrochlorothiazid:

TRUNG TAM THUỐC

Khi nồng độ trong huyết tương được theo dõi trong ít nhất 24 giờ, thời gian bán thải trong huyết tương đã được ghi nhận trong khoảng 5,6 đến 14,8 giờ.

Phân bố

Candesartan cilexetil:

Thể tích phân bố của candesartan là 0,13 L/kg. Candesartan liên kết mạnh với protein huyết tương (>99%) và không xâm nhập vào hồng cầu. Sự liên kết với protein không đổi ở nồng độ candesartan trong huyết tương cao hơn nhiều so với khoảng đạt được với liều khuyến cáo. Ở chuột, người ta đã chứng minh rằng candesartan đi qua hàng rào máu não kém. Và nghiên cứu ở chuột cũng đã chứng minh rằng candesartan đi qua hàng rào nhau thai và được phân bố ở bào thai.

Hydrochlorothiazid:

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

Chuyển hóa và thải trừ:

Candesartan cilexetil:

Độ thanh thải huyết tương toàn phần 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 đánh dấu phóng xạ ¹⁴C, khoảng 33% phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 67% trong phân. Sau khi tiêm tĩnh mạch candesartan có đánh dấu phóng xạ ¹⁴C, khoảng 59% phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 36% trong phân.

Thải trừ qua mật cũng góp phần loại bỏ candesartan.

Hydrochlorothiazid:

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

Đối tượng đặc biệt:

Trẻ em

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

Người cao tuổi

14/10/2021

Dược động học của candesartan đã được nghiên cứu ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi). Nồng độ candesartan trong huyết tương cao hơn ở người cao tuổi (C_{max} cao hơn khoảng 50% và AUC cao hơn khoảng 80%) so với những đối tượng trẻ tuổi dùng cùng liều. Dược động học của candesartan là tuyến tính ở người cao tuổi, candesartan và chất chuyển hóa không hoạt tính của nó không tích lũy trong huyết thanh của những đối tượng này khi dùng lặp lại một lần mỗi ngày. Không cần điều chỉnh liều lượng ban đầu.

Giới tính

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

Bệnh nhân 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} tăng xấp xỉ gấp đôi ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút/1,73m²) so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Dược động học của candesartan ở bệnh nhân tăng huyết áp đang chạy thận nhân tạo tương tự như ở bệnh nhân tăng huyết áp bị suy thận nặng. Candesartan không thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

Thuốc lợi tiểu thiazid được đào thải qua thận với thời gian bán thải là 5-15 giờ. Trong một nghiên cứu trên những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinine trung bình là 19 mL/phút), thời gian bán thải của hydrochlorothiazid kéo dài đến 21 giờ.

Bệnh nhân suy gan

Dược động học của candesartan được so sánh giữa những bệnh nhân nội trú bị suy gan nhẹ (Child-Pugh A) hoặc trung bình (Child-Pugh B) với những người tình nguyện khỏe mạnh sau khi dùng một liều duy nhất 16 mg candesartan cilexetil. AUC của candesartan ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình tăng lần lượt là 30% và 145%. C_{max} của candesartan đã tăng lần lượt là 56% và 73%. Dược động học của candesartan ở bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Ở bệnh nhân suy gan trung bình, không nên khởi đầu điều trị bằng Kemira 28.5 vì liều khởi đầu thích hợp của candesartan cilexetil là 8 mg.

Theo dõi bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ về cân bằng nước và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan.

16. Quy cách đóng gói: hộp 4 vỉ x 14 viên

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

Bảo quản: nơi khô mát, tránh ánh sáng nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: nhà sản xuất

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

SOFARIMEX –INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA, S.A. (FAB).

Địa chỉ: Avenida das Indústrias –Alto de Colaride –Aqualva 2735-213 Cacém, Bồ Đào Nha

)