

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

CEDIVAS 8/12,5

, Viên nén

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

THÀNH PHẦN

- Thành phần được chất: candesartan cilexetil 8 mg, hydrochlorothiazid 12,5 mg
- Thành phần tá được: manitol, tinh bột ngô, PEG 4000, hydroxypropylcellulose, natri croscarmellose, magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ, MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén
Viên nén hình caplet, màu trắng, hai mặt lõm, một mặt có khắc vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn. Viên có thể được bẻ ở vạch ngang để chia liều.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn ở bệnh nhân trưởng thành có huyết áp không được kiểm soát tối ưu bằng đơn trị bằng candesartan cilexetil hoặc hydrochlorothiazid.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng
Liều khuyến cáo 1 viên x 1 lần/ngày.

Nên chỉnh liều với từng thành phần riêng lẻ. Khi thích hợp về mặt lâm sàng, có thể xem xét thay đổi trực tiếp từ đơn trị liệu sang Cedivas. Việc chỉnh liều candesartan cilexetil được khuyến cáo khi chuyển từ đơn trị bằng hydrochlorothiazid. Cedivas có thể được dùng ở bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát tối ưu khi đơn trị với candesartan cilexetil hoặc hydrochlorothiazid hoặc Cedivas ở liều thấp hơn.

Hầu hết tác dụng hạ huyết áp thường đạt được trong vòng 4 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân bị suy giảm thể tích nội mạch

Khuyến cáo chỉnh liều candesartan cilexetil ở bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp, như bệnh nhân có nguy cơ bị giảm thể tích tuần hoàn (xem xét liều candesartan cilexetil ban đầu là 4 mg ở đối tượng này).

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Bệnh nhân suy thận

Thuốc lợi tiểu quai được ưu tiên hơn thiazid ở nhóm đối tượng này. Nên chỉnh liều candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin $\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) trước khi điều trị bằng Cedivas (liều khởi đầu khuyến cáo của candesartan cilexetil là 4 mg ở những bệnh nhân này).

Cedivas chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$).

Bệnh nhân suy gan

Nên chỉnh liều candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình trước khi điều trị bằng Cedivas (liều khởi đầu khuyến cáo của candesartan cilexetil là 4 mg ở những bệnh nhân này).

Cedivas chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

Trẻ em

Tính an toàn, hiệu quả ở trẻ em từ sơ sinh đến 18 tuổi chưa được xác định. Không có dữ liệu có sẵn.

Cách dùng

Dùng đường uống, cùng hoặc không cùng bữa ăn. Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa hydrochlorothiazid và thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc hoặc quá mẫn với các chất có nguồn gốc sulfonamid. Hydrochlorothiazid là một chất có nguồn gốc từ sulfonamid.
- Phụ nữ mang thai ở ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.
- Suy thận nặng ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$).
- Suy gan nặng và/hoặc ứ mật.
- Hạ kali máu và tăng calci máu kháng trị.
- Bệnh gout.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời Cedivas với các sản phẩm có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ức chế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

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

Nếu liệu pháp ức chế kép được coi là thực sự cần thiết, điều này chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của chuyên gia và phải được theo dõi chặt chẽ, thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp. Tránh sử dụng đồng thời ACEi và ARB ở bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

Suy thận

Giống như các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone khác, có thể xảy ra những thay đổi về chức năng thận ở một số bệnh nhân có nguy cơ được điều trị bằng Cedivas.

Ghép thận

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng Cedivas ở những nhân mới được ghép thận.

Hẹp động mạch thận

Các thuốc tác động đến hệ RAA, bao gồm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIIRA), có thể làm tăng urê máu và creatinin huyết ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên.

Giảm thể tích nội mạch

Ở bệnh nhân giảm tích nội mạch và/hoặc suy natri huyết, hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra, như đã được mô tả với các thuốc tác động lên hệ RAA. Do đó, việc sử dụng Cedivas không được khuyến cáo cho đến khi tình trạng này được khắc phục.

Gây mê và phẫu thuật

Hạ huyết áp có thể xảy ra trong quá trình gây mê và phẫu thuật ở bệnh nhân được điều trị bằng AIIIRAs do sự ức chế hệ RAA. Rất hiếm khi hạ huyết áp nghiêm trọng đến mức cần phải sử dụng dịch truyền tĩnh mạch và/hoặc thuốc vận mạch.

Suy gan

Nên thận trọng khi sử dụng thiazid ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển vì những thay đổi nhỏ trong cân bằng nước và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan. Không có kinh nghiệm lâm sàng với Cedivas ở bệnh nhân suy gan.

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

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

Cường aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân cường aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp tác động thông qua ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron. Do đó việc sử dụng Cedivas không được khuyến cáo ở nhóm đối tượng này.

Cân bằng điện giải

Việc xét nghiệm định kỳ chất điện giải trong huyết thanh nên được thực hiện vào những khoảng thời gian thích hợp. Các thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể gây mất cân bằng chất nước hoặc điện giải (tăng calci máu, hạ kali máu, hạ natri máu, hạ magnesi máu và nhiễm kiềm hạ clo huyết). Thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu, làm tăng nhẹ và không liên tục nồng độ calci huyết. Tăng calci máu rõ rệt có thể là dấu hiệu của bệnh cường cận giáp tiềm ẩn. Nên ngừng sử dụng thiazid trước khi tiến hành xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Hydrochlorothiazid làm tăng bài tiết kali qua nước tiểu phụ thuộc vào liều lượng, có thể dẫn đến hạ kali máu. Tác dụng này của hydrochlorothiazid dường như ít rõ ràng hơn khi kết hợp với candesartan cilexetil. Nguy cơ hạ kali máu có thể tăng lên ở những bệnh nhân bị xơ gan, ở bệnh nhân lợi tiểu nhanh, bệnh nhân cung cấp không đủ chất điện giải và ở bệnh nhân điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc hormon vỏ thượng thận (ACTH).

Điều trị bằng candesartan cilexetil có thể gây tăng kali máu, đặc biệt khi có suy tim và/hoặc suy thận. Sử dụng đồng thời Cedivas với ACEi, aliskiren, thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali, muối ăn

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

không chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng huyết áp kali huyết tương (như heparin natri, cotrimoxazol còn được gọi là trimethoprim/sulfamethoxazol) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Nên theo dõi đầy đủ nồng độ kali huyết thanh.

Sự tăng bài tiết magesi qua nước tiểu đã được chứng minh khi sử dụng thiazid và có thể dẫn đến hạ magesi máu.

Tác dụng trên chuyển hóa và nội tiết

Điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm giảm khả năng dung nạp glucose. Có thể cần phải chỉnh liều các thuốc trị đái tháo đường, bao gồm cả insulin. Bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể biểu hiện rõ ràng trong quá trình điều trị bằng thiazid. Sự gia tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có liên quan đến lợi tiểu thiazid. Ở liều của Cedivas, chỉ có tác dụng tối thiểu được quan sát thấy. Thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng nồng độ acid uric huyết và có thể gây bệnh gout ở bệnh nhân nhạy cảm.

Nhạy cảm với ánh sáng

Các trường hợp nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo khi sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid. Nếu xảy ra tình trạng này, nên ngừng điều trị. Nếu cần phải dùng thuốc lại thì nên bảo vệ vùng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc bức xạ UVA nhân tạo.

Ung thư da không hắc tố

Tăng nguy cơ mắc ung thư da không hắc tố (NMSC) (gồm ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)) khi tăng liều tích lũy với hydroclorothiazid đã được quan sát thấy trong hai nghiên cứu dịch tễ học của Đan Mạch. Tính nhạy cảm với ánh sáng của hydroclorothiazid có thể hoạt động như một cơ chế khả thi đối với NMSC.

Bệnh nhân dùng Cedivas nên được thông báo về nguy cơ mắc NMSC và nên thường xuyên kiểm tra da, báo cáo kịp thời bất kỳ tổn thương da đáng ngờ nào. Các biện pháp phòng ngừa có thể thực hiện được như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV, trong trường hợp tiếp xúc, nên tư vấn cho bệnh nhân các biện pháp bảo vệ thích hợp để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da đáng ngờ cần được kiểm tra kịp thời, bao gồm cả kiểm tra mô học của sinh thiết. Việc sử dụng Cedivas cũng cần được xem xét ở những bệnh nhân đã từng bị NMSC trước đó.

Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng thứ phát

Sulfonamid hoặc dẫn xuất của nó có thể gây ra phản ứng đặc ứng dẫn đến tràn dịch màng mạch với khiếm khuyết thị trường, cận thị thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng khởi phát cấp tính bao gồm 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. Cách điều trị chính là ngừng sử dụng thuốc càng nhanh càng tốt. Có thể cần 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 của tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng sulfonamid hoặc penicillin.

Độc tính cấp tính trên hô hấp

Các trường hợp nhiễm độc hô hấp cấp tính rất hiếm gặp, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) đã được báo cáo sau khi dùng hydroclorothiazid. Phổi thường phát triển trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi dùng hydroclorothiazid. Triệu chứng khởi phát bao gồm khó thở, sốt, suy phổi và hạ huyết áp. Nếu nghi ngờ ARDS, nên ngừng sử dụng Cedivas và áp dụng biện pháp điều

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

trị thích hợp. Không nên dùng hydrochlorothiazid cho bệnh nhân từng bị ARDS sau khi dùng hydrochlorothiazid.

Chung

Ở bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ RAA (ví dụ bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc có bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), việc điều trị bằng các thuốc tác động trên hệ này bao gồm AIIRA, có liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, tăng nitrơ huyết, thiếu niệu hoặc hiếm gặp hơn là suy thận cấp. Giống như bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào, hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não do xơ vữa động mạch có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ. Phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazid có thể xảy ra ở bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng thường gặp hơn ở bệnh nhân có tiền sử như vậy. Sự trầm trọng thêm hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo khi sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid.

Tác dụng hạ huyết áp của Cedivas có thể được tăng cường bởi các thuốc hạ huyết áp khác.

Thai kỳ

AIIRA không nên được bắt đầu trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên chuyển sang phương pháp điều trị khác đã được chứng minh là an toàn trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRA ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Xét nghiệm doping

Thuốc này chứa hydrochlorothiazid, một hoạt chất có thể gây ra phản ứng dương tính trong các thử nghiệm kiểm tra doping.

Tá dược

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

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

Phụ nữ có thai

Thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRA)

Việc sử dụng AIIRA không được khuyến cáo trong ba tháng đầu thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với ACEi trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận, tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nhỏ về rủi ro. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về rủi ro với AIIRA, nhưng những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên chuyển sang phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế đã được chứng minh là an toàn trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRA ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Việc tiếp xúc với liệu pháp AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối được biết là có thể gây độc cho bào thai ở người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Nếu đã tiếp xúc với AIIRA từ ba tháng thứ hai của thai kỳ, nên kiểm tra siêu âm chức năng thận và hợp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng AIIRA nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazid

Kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazid trong thời kỳ mang thai còn hạn chế, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Nghiên cứu trên động vật là không đủ.

Hydrochlorothiazid qua được nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý, việc sử dụng hydrochlorothiazid trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ có thể ảnh hưởng đến sự tưới máu nhau thai và gây ra các tác dụng phụ trên thai nhi/trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazid không nên được sử dụng trong phù nề thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai mà không có tác dụng có lợi đối với diễn biến của bệnh.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazid để điều trị tăng huyết áp vô căn ở phụ nữ mang thai ngoại trừ những trường hợp hiếm hoi không thể sử dụng phương pháp điều trị nào khác

Phụ nữ cho con bú

Thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRA)

Vì không có thông tin liên quan đến việc sử dụng Cedivas trong thời kỳ cho con bú, nên Cedivas không được khuyến cáo và các phương pháp điều trị thay thế an toàn trong thời gian cho con bú được ưu tiên hơn, đặc biệt là khi nuôi con sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid được bài tiết qua sữa mẹ với một lượng nhỏ. Thiazid ở liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể ức chế tiết sữa. Không nên sử dụng Cedivas trong thời gian cho con bú

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

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý đến khả năng tỉnh táo xuất hiện chóng mặt hoặc mệt mỏi khi điều trị bằng Cedivas.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Những hợp chất đã được nghiên cứu bao gồm warfarin, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (như ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid và nifedipin. Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận trong các nghiên cứu này.

Tác dụng hạ kali máu của hydrochlorothiazid có thể được tăng cường bởi các thuốc gây mất kali và hạ kali máu (ví dụ các thuốc lợi tiểu làm mất kali, thuốc nhuận tràng, amphotericin, carbenoxolon, natri penicillin G, dẫn xuất acid salicylic, corticosteroid, ACTH).

Sử dụng đồng thời Cedivas với thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các sản phẩm thuốc khác (ví dụ heparin natri, cotrimoxazol còn được gọi là

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

trimethoprim/sulfamethoxazol) có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh. Nên tiến hành theo dõi thường xuyên nồng độ kali máu nếu cần thiết.

Hạ kali máu và hạ magesi máu do thuốc lợi tiểu có thể làm xuất hiện tác dụng gây độc cho tim của digitalis và thuốc chống loạn nhịp. Nên theo dõi định kỳ nồng độ kali huyết thanh khi dùng Cedivas cùng với các thuốc này và với các thuốc sau đây do nguy cơ gây xoắn đĩnh:

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (ví dụ quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (ví dụ amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Một số thuốc chống loạn thần (ví dụ thioridazin, clorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Các thuốc khác (ví dụ bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloracin, terfenadin, vincamin IV).

Sự gia tăng có thể đảo ngược về nồng độ và độc tính của lithi trong huyết thanh đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với ACEi hoặc hydrochlorothiazid. Hiệu ứng tương tự cũng được báo cáo với AIIRA. Không nên sử dụng candesartan và hydrochlorothiazid với lithi. Nếu sự kết hợp này là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh.

Khi dùng đồng thời AIIRA với thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (thuốc ức chế COX-2 chọn lọc, acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và NSAID không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp có thể giảm đi. Giống như ACEi, việc sử dụng đồng thời AIIRA và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở bệnh nhân có chức năng thận suy giảm từ trước. Phối hợp này nên được sử dụng thận trọng, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Sử dụng NSAID làm giảm tác dụng lợi tiểu, thải trừ natri và hạ huyết áp của hydrochlorothiazid.

Sự hấp thu hydrochlorothiazid bị giảm bởi colestipol hoặc cholestyramin.

Hydrochlorothiazid có thể làm tăng tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực (ví dụ tubocurarin).

Bằng cách giảm bài tiết calci, thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng calci huyết thanh. Nếu phải kê đơn bổ sung calci hoặc vitamin D, cần theo dõi nồng độ calci huyết thanh và điều chỉnh liều lượng tùy theo kết quả.

Tác dụng tăng đường huyết của thuốc chẹn beta và diazoxid có thể được tăng cường bởi thiazid.

Thuốc kháng cholinergic (ví dụ atropin, biperiden) có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu loại thiazid bằng cách giảm nhu động ruột và tốc độ làm rỗng dạ dày.

Thiazid có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ do amantadin gây ra.

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

Hạ huyết áp tư thế có thể trầm trọng hơn khi dùng cùng lúc rượu, thuốc an thần hoặc thuốc gây mê.

Điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm giảm khả năng dung nạp glucose. Có thể cần phải chỉnh liều các thuốc trị đái tháo đường, bao gồm cả insulin. Nên thận trọng khi sử dụng metformin vì nguy cơ nhiễm toan lactic do suy thận chức năng có thể xảy ra liên quan đến hydrochlorothiazid.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Hydrochlorothiazid có thể làm giảm phản ứng của động mạch với các amin vận mạch (ví dụ adrenalin) nhưng không đủ để loại trừ tác dụng tăng huyết áp.

Hydrochlorothiazid có thể làm tăng nguy cơ suy thận cấp, đặc biệt khi dùng liều cao thuốc cản quang chứa iod.

Điều trị đồng thời với cyclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu và các biến chứng liên quan đến bệnh gout.

Điều trị đồng thời với baclofen, amifostin, thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc an thần có thể dẫn đến tăng cường tác dụng hạ huyết áp và có thể gây hạ huyết áp động mạch.

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng việc phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất tác dụng phụ cao hơn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy thận. (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một loại thuốc đơn lẻ tác động lên RAAS.

Tương kỵ

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid, các tác dụng phụ chỉ thoáng qua và có cường độ nhẹ. Tần suất chung của các tác dụng phụ không tương quan với liều lượng hoặc tuổi tác. Tỷ lệ ngừng điều trị do tác dụng phụ tương đương với candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid (2,3 - 3,3%) hoặc giả dược (2,7 - 4,3%).

Trong các thử nghiệm lâm sàng với candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid, phản ứng bất lợi chỉ giới hạn ở những phản ứng đã được báo cáo trước đó với candesartan cilexetil và/hoặc hydrochlorothiazid.

Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq \text{ADR} < 1/1000$) và rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10000$) và không rõ tần suất.

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng bất lợi với candesartan cilexetil.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng phụ
Nhiễm trùng và nhiễm độc	Thường gặp	Nhiễm trùng đường hô hấp
Máu và hệ bạch huyết	Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hiếm gặp	Tăng kali máu, hạ natri máu
Hệ thần kinh	Thường gặp	Chóng mặt/choáng váng, nhức đầu
Hệ hô hấp	Rất hiếm gặp	Ho
Hệ tiêu hóa	Rất hiếm gặp	Buồn nôn
	Không rõ	Tiêu chảy

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Gan mật	Rất hiếm gặp	Tăng men gan, chức năng gan bất thường hoặc viêm gan
Da và mô dưới da	Rất hiếm gặp	Phù mạch, phát ban, mày đay, ngứa
Cơ xương và mô liên kết	Rất hiếm gặp	Đau lưng, đau khớp, đau cơ
Thận và tiết niệu	Rất hiếm gặp	Suy thận, bao gồm suy thận ở những bệnh nhân nhạy cảm có nguy cơ.

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng bất lợi khi đơn trị với hydrochlorothiazid ở liều 25 mg hoặc cao hơn.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng phụ
Máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, suy tủy xương, thiếu máu tán huyết
Hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Tăng đường huyết, tăng acid uric máu, mất cân bằng điện giải (bao gồm hạ natri máu và hạ kali máu)
Tâm thần	Hiếm gặp	Rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, bồn chồn
Hệ thần kinh	Thường gặp	Choáng váng, chóng mặt
	Hiếm gặp	Dị cảm
Mắt	Hiếm gặp	Nhìn mờ thoáng qua
	Không rõ	Tràn dịch màng mạch, cận thị cấp tính, tăng nhãn áp góc đóng cấp tính
Tim	Hiếm gặp	Rối loạn nhịp tim
Mạch	Ít gặp	Hạ huyết áp tư thế
	Hiếm gặp	Viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mao mạch)
Hệ hô hấp	Hiếm gặp	Suy hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi)
	Rất hiếm gặp	Hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS)
Hệ tiêu hóa	Ít gặp	Chán ăn, chán ăn, kích ứng dạ dày, tiêu chảy, táo bón
	Hiếm gặp	Viêm tụy
Gan mật	Hiếm gặp	Vàng da (vàng da ứ mật trong gan)
Da và mô dưới da	Ít gặp	Phát ban, mày đay, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng
	Hiếm gặp	Hoại tử biểu bì nhiễm độc
	Không rõ	Phản ứng giống lupus ban đỏ, tái phát bệnh lupus ban đỏ
Cơ xương và mô liên kết	Hiếm gặp	Co thắt cơ
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	Không rõ	Ung thư da không hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)*

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng phụ
Thận và tiết niệu	Thường gặp	Glucose niệu
	Hiếm gặp	Rối loạn chức năng thận và viêm thận kẽ
Rối loạn chung	Thường gặp	Mệt mỏi
	Hiếm gặp	Sốt
Xét nghiệm	Thường gặp	Tăng cholesterol và triglycerid
	Hiếm gặp	Tăng BUN và creatinin huyết thanh

Mô tả một số tác dụng phụ

Ung thư da không phải u ác tính: dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, đã quan sát thấy mối liên quan tích lũy phụ thuộc vào liều giữa Cedivas và NMSC.

Thông báo cho bác sĩ trong trường hợp có bất kỳ tác dụng không mong muốn nào liên quan tới việc dùng thuốc.

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Việc báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi sản phẩm được cấp phép là rất quan trọng. Nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ lợi ích/nguy cơ của sản phẩm. Các chuyên gia y tế báo cáo mọi tác dụng phụ bị nghi ngờ về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Biểu hiện chính của quá liều candesartan cilexetil có thể là hạ huyết áp có triệu chứng và chóng mặt, liên quan đến tác dụng dược lý. Trong các trường hợp riêng lẻ có báo cáo về quá liều (lên đến 672 mg candesartan cilexetil), cho thấy bệnh nhân đã hồi phục mà không gặp bất kỳ sự cố cụ thể nào.

Biểu hiện chính của quá liều hydrochlorothiazid là mất nước và điện giải cấp tính. Các triệu chứng như chóng mặt, hạ huyết áp, khát nước, nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp thất, buồn ngủ/suy giảm ý thức và chuột rút cơ bắp cũng có thể được quan sát thấy.

Cách xử trí

Không có thông tin cụ thể về việc điều trị quá liều với candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid. Tuy nhiên, các biện pháp sau đây được đề xuất trong trường hợp quá liều.

Gây nôn hoặc rửa dạ dày có thể được xem xét trong một số trường hợp. Nếu hạ huyết áp có triệu chứng xảy ra, nên tiến hành điều trị triệu chứng và theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Bệnh nhân nên được đặt nằm ngửa với hai chân được nâng cao. Nếu điều này vẫn chưa đủ, nên tăng thể tích huyết tương bằng cách truyền dung dịch nước muối đẳng trương. Cần kiểm tra, điều chỉnh cân bằng điện giải và acid trong huyết thanh nếu cần. Có thể sử dụng thuốc cường giao cảm nếu các biện pháp nêu trên không đủ.

Candesartan không thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu. Người ta không biết hydrochlorothiazid được loại bỏ ở mức độ nào khi chạy thận nhân tạo.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng angiotensin II và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC: C09DA06.

Cơ chế tác dụng

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

Tác dụng dược lực học

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

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Candesartan không ảnh hưởng đến ACE hoặc các hệ enzym khác liên quan đến việc sử dụng ACEi. Vì không có tác dụng lên sự thoái biến của kinin hoặc lên quá trình chuyển hóa của các chất khác, chẳng hạn như chất P, nên AIIRAs khó có thể liên quan đến ho. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát so sánh candesartan cilexetil với ACEi, tỷ lệ ho thấp hơn ở những bệnh nhân dùng candesartan cilexetil. Candesartan không liên kết hoặc chen các thụ thể hormon hoặc kênh ion khác được biết là quan trọng trong việc điều hòa tim mạch. Sự đối kháng của thụ thể AT1 dẫn đến tăng nồng độ renin trong huyết tương, tăng nồng độ angiotensin I và angiotensin II theo liều và giảm nồng độ aldosteron.

Tác dụng của candesartan cilexetil 8 - 16 mg (liều trung bình 12 mg) một lần mỗi ngày đối với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với 4.937 bệnh nhân cao tuổi (70 - 89 tuổi, 21% từ 80 tuổi trở lên) mắc tăng huyết áp nhẹ đến vừa, kéo dài trung bình 3,7 năm (Nghiên cứu về nhận thức và tiên lượng ở người cao tuổi). Bệnh nhân dùng candesartan hoặc giả dược cùng với phương pháp điều trị hạ huyết áp khác nếu cần. Huyết áp giảm từ 166/90 xuống 145/80 mmHg ở nhóm candesartan và từ 167/90 xuống 149/82 mmHg ở nhóm đối chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiêu chí chính, các biến cố tim mạch nặng (tử vong do tim mạch, đột quỵ không gây tử vong và nhồi máu cơ tim không gây tử vong). Có 26,7 biến cố trên 1000 bệnh nhân/năm ở nhóm candesartan so với 30,0 biến cố trên 1000 bệnh nhân/năm ở nhóm đối chứng (nguy cơ tương đối 0,89, KTC 95% 0,75 đến 1,06, $p = 0,19$).

Hydroclorothiazid ức chế sự tái hấp thu chủ động natri, chủ yếu ở ống thận xa và thúc đẩy bài tiết natri, clorid và nước. Sự bài tiết kali và magesi qua thận tăng lên phụ thuộc liều lượng, trong khi calci được tái hấp thu ở mức độ lớn hơn. Hydroclorothiazid làm giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào, đồng thời làm giảm cung lượng tim và huyết áp. Trong thời gian điều trị lâu dài, sức cản ngoại biên giảm góp phần làm hạ huyết áp.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Các nghiên cứu lâm sàng lớn đã chỉ ra rằng điều trị lâu dài bằng hydrochlorothiazid làm giảm nguy cơ mắc bệnh và tử vong do tim mạch.

Candesartan và hydrochlorothiazid có tác dụng hạ huyết áp hiệp đồng.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, Cedivas làm hạ huyết áp động mạch phụ thuộc vào liều và kéo dài mà không làm tăng nhịp tim phản xạ. Không có dấu hiệu hạ huyết áp nghiêm trọng hoặc quá mức ở liều đầu tiên hoặc phản ứng hồi ứng sau khi ngừng điều trị. Sau khi dùng một liều duy nhất Cedivas, tác dụng hạ huyết áp thường xuất hiện trong vòng 2 giờ. Khi điều trị liên tục, hầu hết mức hạ huyết áp sẽ đạt được trong vòng 4 tuần và duy trì trong quá trình điều trị lâu dài. Cedivas một lần mỗi ngày giúp giảm huyết áp hiệu quả trong 24 giờ, với rất ít sự khác biệt giữa tác dụng đỉnh và đáy trong khoảng thời gian dùng thuốc. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi, candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid 16 mg/12,5 mg một lần mỗi ngày làm giảm huyết áp nhiều hơn đáng kể và kiểm soát được nhiều bệnh nhân hơn đáng kể so với dạng kết hợp losartan/hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg một lần mỗi ngày. Trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, tỷ lệ tác dụng phụ, đặc biệt là ho, khi điều trị bằng candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid thấp hơn khi điều trị bằng phối hợp ACEi/hydrochlorothiazid.

Trong hai nghiên cứu lâm sàng (ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, nhóm song song) bao gồm 275 và 1524 bệnh nhân ngẫu nhiên, sự kết hợp candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid 32 mg/12,5 mg và 32 mg/25 mg cho mức hạ huyết áp lần lượt là 22/15 mmHg và 21/14 mmHg và hiệu quả hơn đáng kể so với các thành phần đơn chất tương ứng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song bao gồm 1975 bệnh nhân ngẫu nhiên không được kiểm soát huyết áp tối ưu khi dùng candesartan cilexetil 32 mg một lần mỗi ngày, việc bổ sung thêm 12,5 mg hoặc 25 mg hydrochlorothiazid đã làm giảm thêm huyết áp. Phối hợp candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid 32 mg/25 mg có hiệu quả rõ rệt hơn so với phối hợp 32 mg/12,5 mg và mức giảm huyết áp trung bình tổng thể lần lượt là 16/10 mmHg và 13/9 mmHg.

Hiệu quả của candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid không phân biệt tuổi tác và giới tính.

Hiện tại không có dữ liệu về việc sử dụng candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid ở bệnh nhân mắc bệnh thận, suy giảm chức năng tâm thất trái/suy tim sung huyết và sau nhồi máu cơ tim.

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng lớn ONTARGET được thực hiện ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc mạch máu não, hoặc đái tháo đường type 2 kèm tổn thương cơ quan đích và VA NEPHRON-D, một nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận do đái tháo đường, đã kiểm tra việc sử dụng kết hợp ACEi và ARB.

Những nghiên cứu này không cho thấy tác dụng có lợi đáng kể đối với tỷ lệ tử vong do thận và/hoặc tim mạch, trong khi nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp tăng lên so với đơn trị. Do đặc tính dược lực học tương tự, những kết quả này cũng phù hợp với các ACEi và ARB khác. Do đó, không nên dùng đồng ACEi và ARB ở bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc bổ sung aliskiren vào liệu pháp tiêu chuẩn của ACEi hoặc ARB ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận mãn tính, bệnh tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã bị chấm dứt sớm vì tăng nguy cơ xảy ra kết quả bất lợi. Tử vong do tim mạch và đột quỵ đều xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả dược và các tác dụng phụ cũng như các tác dụng phụ nghiêm trọng đáng quan tâm (tăng

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả dược.

Ung thư da không hắc tố

Dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, đã quan sát thấy mối liên quan phụ thuộc liều tích lũy giữa hydrochlorothiazid và NMSC. Một nghiên cứu bao gồm 71.533 trường hợp mắc BCC và 8.629 trường hợp SCC tương ứng với 1.430.833 và 172.462 trường hợp trong dân số. Việc sử dụng hydrochlorothiazid liều cao (tích lũy ≥ 50.000 mg) có liên quan đến OR 1,29 (KTC 95%: 1,23-1,35) đối với BCC và 3,98 (KTC 95%: 3,68-4,31) đối với SCC. Mối quan hệ tương quan với liều tích lũy đã được quan sát thấy ở cả BCC và SCC. Một nghiên cứu khác cho thấy mối liên quan có thể có giữa ung thư môi (SCC) và việc tiếp xúc với hydrochlorothiazid: 633 trường hợp ung thư môi được so sánh với 63.067 đối chứng dân số, sử dụng chiến lược lấy mẫu dựa trên rủi ro. Mối quan hệ liều lượng - đáp ứng tích lũy đã được chứng minh với OR 2,1 (KTC 95%: 1,7-2,6) tăng lên OR 3,9 (3,0-4,9) khi sử dụng liều cao (~ 25.000 mg) và OR 7,7 (5,7-10,5) cho mức cao nhất. liều tích lũy (~ 100.000 mg).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dùng đồng thời candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid không gây ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng lên dược động học của cả hai thuốc.

Hấp thu và phân bố

Candesartan cilexetil

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

Candesartan liên kết cao với protein huyết tương ($> 99\%$). Thể tích phân bố biểu kiến là 0,1 l/kg.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid hấp thu nhanh chóng qua đường tiêu hóa với sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 70%. Dùng đồng thời với thức ăn làm tăng sự hấp thu khoảng 15%. Sinh khả dụng có thể giảm ở bệnh nhân suy tim và phù nề đáng kể. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của hydrochlorothiazid khoảng 60%. Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 0,8 l/kg.

Chuyển hóa và thải trừ

Candesartan cilexetil

Candesartan chủ yếu được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu và mật, một lượng nhỏ thải trừ nhờ chuyển hóa ở gan (CYP2C9). Các nghiên cứu tương tác hiện có cho thấy không có tác dụng trên CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu *in vitro*, dự kiến không có tương tác xảy ra với các thuốc có quá trình chuyển hóa phụ thuộc vào isoenzym cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9,

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4. Thời gian bán hủy cuối cùng ($T_{1/2}$) của candesartan là khoảng 9 giờ. Không có sự tích lũy thuốc khi dùng đa liều. Thời gian bán hủy của candesartan không thay đổi (khoảng 9 giờ) sau khi dùng candesartan cilexetil kết hợp với hydrochlorothiazid. Không có sự tích lũy thêm candesartan sau khi dùng đa liều dạng phối hợp so với đơn trị.

Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, với độ thanh thải qua thận khoảng 0,19 ml/phút/kg. Việc đào thải candesartan qua thận được thực hiện bằng cách lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Sau khi dùng một liều candesartan cilexetil có đánh dấu ^{14}C , khoảng 26% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng candesartan và 7% dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính trong khi khoảng 56% liều dùng được tìm thấy trong phân dưới dạng candesartan và 10% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa và được bài tiết gần như hoàn toàn dưới dạng không đổi bằng cách lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Thời gian bán thải cuối cùng của hydrochlorothiazid khoảng 8 giờ. Khoảng 70% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 48 giờ. Thời gian bán hủy của hydrochlorothiazid không thay đổi (khoảng 8 giờ) sau khi dùng phối hợp với candesartan cilexetil. Không có sự tích lũy thêm hydrochlorothiazid sau khi dùng đa liều dạng phối hợp so với đơn trị.

Dược động học ở đối tượng đặc biệt

Candesartan cilexetil

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

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

Trong hai nghiên cứu, cả hai đều bao gồm những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, AUC trung bình của candesartan tăng khoảng 20% trong một nghiên cứu và 80% trong nghiên cứu kia. Chưa có kinh nghiệm dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng.

Hydrochlorothiazid

Thời gian bán thải cuối cùng của hydrochlorothiazid kéo dài ở bệnh nhân suy thận.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 06 vỉ x 10 viên nén.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

BẢO QUẢN

Nơi khô, không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

HẠN DÙNG

30 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.



MEDCEN

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN MEDCEN

Lô F10, Đường số 6, KCN Hòa Bình, Nhị Thành, Thủ Thừa Long An, Việt Nam.

Long An, ngày 11 tháng 12 năm 2024

Phó giám đốc



Nguyễn Thanh Nguyên

