HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc: OCEDETAN 8/12,5

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

"Để xa tầm tay của trẻ em"

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén phân tán chứa:

Thành phần dược chất	Hàm lượng
Candesartan Cilexetil	8 mg
Hydroclorothiazid	12,5 mg
Tá dược vừa đủ	1 viên

Thành phần tá dược: Crospovidon, natri croscarmellose, natri starch glycolat, lactose, mannitol, aspartam, colloidal silicon dioxid, glyceryl behenat, vanilin.

4. Dạng bào chế: Viên phân tán

(Viên nén phân tán hình trụ, màu trắng, mặt viên nhẵn, thành cạnh viên lành lặn).

5. Chỉ định:

Điều trị tăng huyết áp.

Bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp nếu chỉ dùng candesartan cilexetil hoặc hydroclorothiazid đơn lẻ.

6. Cách dùng và liều dùng:

Thuốc được dùng bằng đường uống, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, có thể uống lúc đói hoặc no. Phân tán viên thuốc trong 10-30 ml nước, uống sau khi phân tán.

Liều khuyến cáo: 1 viên/ngày.

Tác dụng hạ huyết áp phần lớn đạt được trong vòng 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy giảm thể tích nội mạch: Liều khuyến cáo ban đầu của candesartan cilexetil là ½ viên.

Bệnh nhân suy thận:

Suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin > 30 ml / phút / 1,73 m^2 diện tích bề mặt cơ thể: liều liều khuyến cáo ban đầu của candesartan cilexetil là ½ viên).

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút/1,73 m^2 diện tích bề mặt cơ thể): Chống chỉ định

Bệnh nhân suy gan:

Suy gan nhẹ đến trung bình: liều liều khuyến cáo ban đầu của candesartan cilexetil là ½ viên

Suy gan nặng và / hoặc ứ mật: Chống chỉ định.

Trẻ em: Sự an toàn và hiệu quả của candesartan và hydroclorothiazid ở trẻ em trong độ tuổi dưới 18 tuổi chưa được đánh giá.

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn với candesartan cilexetil, các thiazid và các dẫn chất sulfonamid, hay bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

Suy thận nặng.

Suy tim có kali huyết > 5 mmol/lit, creatinin huyết > 265 micromol/lit (> 30 mg/lit) hoặc hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút (tính theo công thức Cockroft).

Trẻ em dưới 1 tuổi.

Phối hợp với aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận có GFR < 60ml/phút/1,73m^2.

Bệnh gút, tăng acid uric huyết.

Vô niệu, bệnh Addison, chứng tăng calci huyết.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Candesartan cilexetil:

Bệnh nhân suy thận

Như các thuốc ức chế hệ renin-agiotensin-aldosteron (RAAS) khác, thay đổi chức năng thận có thể được biết trước ở bệnh nhân nhạy cảm đang điều trị candesartan cilexitil.

Khi candesartan cilexitil được sử dụng ở bệnh nhân suy thận, kiểm soát trước nồng độ K^+ và creatinin trong huyết tương. Chưa có nhiều thông tin trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc giai đoạn cuối ($Cl_{creatinine}$ < 15 ml/phút). Ở những bệnh nhân này, cần điều chỉnh liều thông qua kiểm soát huyết áp.

Bệnh nhân suy tim nên được đánh giá trước chức năng thận, đặc biệt trên bệnh nhân trên 75 tuổi, và bệnh nhân suy thận. Trong suốt quá trình điều chỉnh liều, kiểm soát nồng độ K và creatinin huyết thanh. Thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy tim không bao gồm bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết tương >265 µmol/L (>3 mg/dl)

Điều trị phối hợp với thuốc ức chế men chuyển trong điều trị suy tim

Nguy cơ gặp phải tác dụng không mong muốn, đặc biệt là tăng huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp), có thể tăng khi dùng thuốc cùng với một thuốc ức chế men chuyển. Không nên phối hợp thêm thuốc kháng thụ thể của mineralocorticoid. Sử dụng những phối hợp này nên được theo dõi đặc biệt và kiểm soát thường xuyên chức năng thận, các ion trong máu và huyết áp.

Thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế receptor angiotensin II không nên sử dụng đồng thời trên bệnh nhân mắc bệnh thận tiểu đường.

Bệnh nhân chạy thận nhân tạo

Trong suốt quá trình thẩm phân máu, huyết áp có thể đặc biệt nhạy cảm với thuốc ức chế receptor AT1 do giảm thể tích tuần hoàn và hoạt hóa hệ RAAS. Vì vậy, candesartan cilexitil nên được điều chỉnh liều cẩn thận thông qua kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Bệnh hẹp động mạch thận

Thuốc ảnh hưởng lên hệ RAAS bao gồm cả thuốc kháng thụ thể angiotensin II có thể làm tăng ure máu và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên.

Bệnh nhân ghép thận

Chưa có dữ liệu khi điều trị candesartan cilexitil trên bệnh nhân ghép thận

Hạ huyết áp

Hạ huyết áp có thể diễn ra trong suốt quá trình điều trị candesartan cilexitil ở bệnh nhân suy tim. Nó có thể xảy ra ở bệnh nhân cao huyết áp có giảm thể tích nội mạch như sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu. Thận trọng trong giai đoạn đầu điều trị và nên điều chỉnh lại thể tích tuần hoàn.

Gây mê và phẫu thuật

Hạ huyết áp có thể xảy ra trong suốt quá trình gây mê và phẫu thuật ở bệnh nhân điều trị thuốc đối kháng angiotensin II do ức chế hệ RAAS. Hạ huyết áp rất hiếm khi nghiêm trọng mà có thể kiểm soát bằng dịch truyền tĩnh mạch và/hoặc thuốc co mạch.

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

Như các thuốc giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng khi chỉ định cho bệnh nhân có rối loạn huyết động liên quan đến hẹp van động mạch chủ, van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Tăng aldosterol nguyên phát

Bệnh nhân tăng aldosterol nguyên phát thường không đáp ứng với thuốc điều trị tăng huyết áp theo cơ chế ức chế hệ RAAS. Vì vậy, không nên sử dụng candesartan cilexitil cho những bệnh nhân này.

Tăng kali máu

Sử dụng candesartan cilexitil với thuốc lợi tiểu giữ kali, thực phẩm chức năng bổ sung kali, các hợp chất là muối của kali, hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali trong máu (như heparin) có thể dẫn tới tăng nồng độ kali trong máu ở bệnh nhân tăng huyết áp. Cần kiểm soát nồng độ kali trong máu một cách thích hợp.

Ở bệnh nhân suy tim điều trị candesartan cilexitil, tăng kali máu có thể xảy ra. Nên kiểm soát trước nồng độ kali máu. Kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton) và candesartan cilexitil không được khuyến cáo và chỉ xem xét khi đã đánh giá cẩn thận lợi ích nguy cơ cho bệnh nhân.

Thận trọng chung

Ở bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ RAAS (như bệnh nhân suy tim xung huyết hoặc bệnh nhân mắc bệnh thận bao gồm hẹp động mạch thận), điều trị kết hợp với các thuốc ảnh hưởng đến hệ này có thể gây ra hạ huyết áp cấp tính, nitơ huyết, thiểu niệu hoặc hiếm hơn là suy thận cấp. Nguy cơ của các tác động tương tự không thể được loại trừ bằng thuốc kháng thụ thể agiotensin II. Như bất kỳ thuốc hạ huyết áp khác, việc hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân mắc bệnh tim hoặc bệnh mạch máu não dẫn đến thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan cilexitil có thể tăng lên khi kết hợp với các thuốc có tác dụng hạ huyết áp khác (được chỉ định để hạ huyết áp hoặc có chỉ định khác)

Phong bế kép hệ RAAS

Khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế receptor agiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu, và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Phong bế kép hệ RAAS thông qua kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc kháng thụ thể agiotensinII hoặc aliskiren không được khuyến cáo, chỉ sử dụng khi thực sự cần thiết và phải được giám sát chặt chẽ của nhân viên y tế đồng thời kiểm soát thường xuyên chức năng thận, nồng độ ion trong máu và huyết áp.

Thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế receptor agiotensin II không nên sử dụng đồng thời trên bệnh nhân mắc bệnh thận tiểu đường.

Trẻ em

Sử dụng trên trẻ em bao gồm cả trẻ mắc suy thận.

Candesartan cilexitil chưa được nghiên cứu trên trẻ có tốc độ lọc máu ở cầu thận nhỏ hơn 30 ml/phút/1,73m^2

Đối với trẻ có giảm thể tích nội mạch (ví dụ như đang sử dụng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là đi kèm với suy chức năng thận) candesartan cilexitil nên được sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ của nhân viên y tế và nên bắt đầu với liều thấp hơn.

Hydroclorothiazid:

Tất cả người bệnh dùng thiazid lợi tiểu (trong đó có hydroclorothiazid) phải được theo dõi định kỳ điện giải trong huyết thanh và nước tiểu, nhất là người bệnh dùng corticosteroid, ACTH hoặc digitalis, quinidin (nguy cơ xoắn đỉnh gây rung thất); bệnh nhân nôn hoặc đang truyền dịch.

Suy thận: Tăng ure huyết và có thể làm suy giảm thêm chức năng thận.

Suy gan: Để bị hôn mê gan.

Gút: Bệnh nặng lên.

Đái tháo đường: Chú ý điều chỉnh thuốc (insulin, thuốc hạ glucose huyết) vì thuốc có thể làm tăng glucose huyết.

Tác dụng hạ huyết áp của hydroclorothiazid tăng lên ở người bệnh sau cắt bỏ thần kinh giao cảm.

Tăng cholesterol và triglycerid trong máu. Vì vậy, cần thận trọng với những người có cholesterol máu trung bình và cao; người có triglycerid máu cao. Chú ý khi dùng thuốc ở người cao tuổi vì dễ mất cân bằng điện giải.

Bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE): Bệnh có thể nặng lên.

Những người dễ bị dị ứng nên thận trọng với những chế phẩm của hydroclorothiazid có chứa sulfid vì có thể gây phản ứng kiểu dị ứng như là quá mẫn và nguy hiểm.

Thuốc này có chứa một lượng aspartam nên thận trọng với người mắc bệnh phenylcetonurie (Phenylceton- niệu)

Thuốc có chứa lactose nên cẩn thận trọng với bệnh nhân *có vấn đề dung nạp galactose di truyền thiếm gặp, thiếu* hụt men *Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.*

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

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Không nên bắt đầu dùng thuốc khi đang mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị được cho là cần thiết, bệnh nhân có dự định mang thai nên sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp thay thế (đã có dữ liệu an toàn trên phụ nữ mang thai). Khi đã mang thai, ngừng sử dụng thuốc kháng thụ thể angiotensin II ngay và nên bắt đầu điều trị thay thế thích hợp.

Ở phụ nữ sau dậy thì, khả năng mang thai nên được đánh giá thường xuyên. Nên có những khuyến cáo và hành động thích hợp để ngăn ngừa cơ phơi nhiễm thuốc trong quá trình mang thai.

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú: Không sử dụng thuốc này.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, có thể xảy ra chóng mặt, mệt mỏi trong khi điều trị, nên cẩn thận trọng với những đối tượng này.

11. Tương tác với thuốc khác, các dạng tương tác khác:

Candesartan cilexetil:

Các thuốc đã được nghiên cứu được động học bao gồm hydrochlorothiazid, warfarin, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (ví dụ. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid, nifedipin và enalapril. Chưa có tương tác được động học có ý nghĩa trên lâm sàng với những thuốc này.

Sử dụng kết hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali, thực phẩm chức năng chứa kali, hợp chất muối của kali, và các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali (như heparin). Kiểm soát nồng độ kali nên được tiến hành một cách thích hợp.

Nồng độ lithi huyết thanh tăng thuận nghịch và độc tính của nó đã được báo cáo khi sử dụng candesartan với thuốc ức chế men chuyển. Tác động trong tự cũng xảy ra với các thuốc kháng thụ thể angiotensin II. Không nên sử dụng candesartan cùng với lithi. Nếu sự kết hợp này đã được chứng minh là cần thiết thì cần kiểm soát cẩn thận nồng độ lithi trong máu.

Khi sử dụng thuốc kháng thụ thể angiotensin II đồng thời với thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) (như ức chế chọn lọc trên COX-2, acid acetylsalicylic (> 3g/ngày) và NSAIDs không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp có thể giảm đi.

Như các thuốc ức chế men chuyển, sử dụng kết hợp thuốc kháng thụ thể angiotensin II và NSAIDs có thể dẫn tới tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm nguy cơ suy thận cấp, tăng kali máu, đặc biệt là bệnh nhân đã có chức năng thận kém. Thận trọng khi sử dụng kết hợp này, đặc biệt là ở người già. Bệnh nhân nên được cân bằng nước và kiểm soát chức năng thận sau giai đoạn đầu điều trị kết hợp, và kiểm soát định kỳ về sau.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy phong bế kép hệ RAAS thông qua phối hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc kháng thụ thể agiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp quá mức, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với sử dụng đơn độc thuốc ảnh hưởng lên hệ RAAS.

Hydroclorothiazid:

Khi dùng cùng các thuốc sau có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid: Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng tiềm năng hạ huyết áp thế đứng.

Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Cần phải điều chỉnh liều do tăng glucose huyết.

Các thuốc hạ huyết áp khác: Tác dụng hiệp đồng hoặc tăng tiềm lực tụt huyết áp.

Corticosteroid, ACTH, salbutamol, carbenoxolon, amphotericin B hoặc reboxetin: Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết. Amin tăng huyết áp (thí dụ norepinephrin): Có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngăn cản sử dụng.

Thuốc giãn cơ (thí dụ tubocurarin): Có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithi: Không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu, vì giảm thanh thải lithi ở thận và tăng độc tính của chất này.
Thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu và tác dụng hạ huyết áp của thiazid ở một số người bệnh. Vì vậy nếu dùng cùng, phải theo dõi để xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.
Quinidin: Dễ gây xoắn đỉnh, làm rung thất gây tử vong.
Thiazid làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc chữa bệnh gút.
Thiazid làm tăng tác dụng của thuốc gây mê, glycosid, vitamin D.
Nhựa cholestyramin hoặc colestipol: Có tiềm năng gắn thuốc lợi tiểu thiazid, làm giảm sự hấp thu những thuốc này qua đường tiêu hóa.
Hydroclorothiazid và thiazid làm tăng độc tính của digitalis và tăng nguy cơ loạn nhịp với những thuốc kéo dài khoảng QT như astemizol, terfenatin, halofantrin, pimozid và sotalol.
Alopurinol, tetracyclin: Độc tính tăng khi dùng cùng với thiazid.
Thảo dược: Cam thảo gây giữ nước, natri, tăng mất kali. Nếu dùng hydroclorothiazid để chữa tăng huyết áp, nên tránh dùng cùng đương quy vì đương quy có hoạt tính oestrogen (gây giữ nước) và đương quy có thể cũng gây nhạy cảm ánh sáng. Tránh dùng hydroclorothiazid cùng ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì có thể làm cho tình trạng của bệnh tăng huyết áp trở nên xấu hơn.
12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):
Candesartan cilexetil:
ADR thường nhẹ, nhất thời và tương đương với nhóm chứng (dùng giả dược placebo). Tần suất ADR không liên quan đến tuổi và liều.
Tỷ lệ phải ngừng thuốc (2,4%) tương tự như nhóm dùng giả dược (2,6%).
Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10
Suy thận: Tăng creatinin và tăng urê huyết.
Tăng kali huyết.
Giảm huyết áp.
Hiếm gặp, ADR < 1/10.000
Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt.
Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm natri huyết.
Thần kinh: Nhức đầu.
Tiêu hóa: Buồn nôn.
Gan mật: Tăng enzym gan, viêm gan.
Da: Phù mạch, phát ban, mẩn ngứa.
Cơ xương: Đau cơ, khớp.
Thận: Suy thận.
Điều trị suy tim: Liều dùng tới 32mg/ngày.
Hydroclorothiazid:
Hydroclorothiazid có thể gây mất kali quá mức. Tác dụng này phụ thuộc liều và có thể giảm khi dùng liều thấp (12,5 mg/ngày, liều tốt nhất điều trị tăng huyết áp), đồng thời giảm thiểu các ADR. Thuốc lợi tiểu cũng thường gây ra giảm natri huyết.
Thường gặp, ADR > 1/100
Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu. Tuần hoàn: Hạ huyết áp thế đứng.
Chuyển hóa: Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (ở liều cao).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100
Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế, loạn nhịp tim.
Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón, ỉa chảy, co thắt ruột.
Da: Mày đay, phát ban, nhiễm cảm ánh sáng.
Chuyển hóa: Hạ magnesi huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, kiềm hóa giảm clor huyết, hạ phosphat huyết.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt.
Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiểu máu bất sản, thiểu máu tan huyết.
Thần kinh: Dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.
Da: Viêm mạch, ban, xuất huyết, hồng ban đa dạng, viêm da, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens - Johnson.
Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật trong gan, viêm tụy.
Hô hấp: Khó thở, viêm phổi, phù phổi (phản ứng phản vệ), suy hô hấp.
Sinh dục, tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ, liệt dương.
Mắt: Mờ mắt.
Phản ứng tăng acid uric huyết, có thể khởi phát cơn bệnh gút tiềm tàng. Có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế khi dùng đồng thời với rượu, thuốc gây mê và thuốc an thần.
- Hướng dẫn cách xử trí ADR:
Mất nước và điện giải có thể gây hạ huyết áp, kiềm chuyển hóa, hạ kali huyết, natri huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bù lại lượng nước và điện giải đã mất.
Người có bệnh mạch vành, bệnh tim thiếu máu cục bộ rất nhạy cảm với mất kali và có nguy cơ loạn nhịp. Nồng độ kali huyết thanh dưới 30 mEq/lit là có nguy cơ cao. Những người bệnh này nên kiểm tra rất cẩn thận về cân bằng điện giải và cần bù kali, khi điều trị với bất kỳ thuốc lợi tiểu nào. Sử dụng liều thấp thuốc lợi tiểu là rất quan trọng để hạn chế ADR này.
Người bệnh đang điều trị digitalis có nguy cơ ngộ độc digitalis khi kali trong máu giảm. Cần phải bổ sung kali khi dùng các thuốc lợi tiểu, đặc biệt khi dùng thiazid liều cao, bệnh nhân có bệnh gan nặng.
Người bệnh đang điều trị quinidin có nguy cơ loạn nhịp tim khi giảm kali huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bổ sung kali. Cũng cần thận trọng như vậy với những người bệnh đang điều trị với bất kỳ thuốc nào có ảnh hưởng tới tái phân cực tâm thất, ví dụ như phenothiazin và các thuốc chống trầm cảm ba vòng.
"Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc"
13. Quá liều và xử trí:
Triệu chứng:
Các triệu chứng quá liều với candesartan cilexetil là hạ huyết áp, chóng mặt.
Các triệu chứng quá liều với hydroclorothiazid là rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều. Các triệu chứng như chóng mặt, huyết áp thấp, khát nước, nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất, an thần, suy giảm ý thức, và chuột rút cơ bắp cũng có thể xảy ra.
Xử trí:
Rửa dạ dày khi mới dùng thuốc, dùng than hoạt.
Chống kiềm hóa máu: Dùng amoni clorid trừ khi người bệnh mắc bệnh gan.
Bù lại nhanh chóng lượng nước và điện giải đã mất.
Có thể thẩm tách phúc mạc để điều chỉnh cân bằng nước và điện giải. Trong trường hợp hạ huyết áp mà không đáp ứng với những can thiệp trên, dùng norepinephrin 4 mg/lit tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc dopamin với liều ban đầu 5 microgam/kg/phút.
Candesartan không thể loại bỏ bằng cách chạy thận nhân tạo. Lượng hydrochlorothiazid được loại bỏ bằng cách chạy thận nhân tạo chưa được biết.
14. Đặc tính dược lực học:
Candesartan cilexetil
Là một tiền thuốc (pro-drug), khi uống được thủy phân ở đường tiêu hóa thành chất có hoạt tính là candesartan. Candesartan gắn chọn lọc và cạnh tranh với angiotensin II trên thụ thể AT_1 ở các mô như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, nên ức chế tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II, do đó làm giãn mạch và giảm tiết aldosteron. Như vậy, tác dụng này không phụ thuộc vào các con đường của tổng hợp angiotensin II.
Candesartan không có tác dụng ức chế enzym ACE (angiotensin converting enzym), là enzym xúc tác cho quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II và quá trình giáng hóa bradykinin. Vì vậy thuốc không ảnh hưởng đến enzym ACE, bradykinin hoặc chất P. Trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh candesartan và các thuốc ức chế men chuyển, tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng candesartan cilexetil bị tác dụng không mong muốn như ho khan thấp hơn.
Candesartan không gắn hoặc phong bế các thụ thể hormon và các kênh ion khác giữ một vai trò quan trọng trong điều hòa tim mạch.
Phong bế thụ thể AT_1 của angiotensin II làm ức chế điều hòa ngược âm tính của angiotensin II đối với tiết renin. Nhưng tăng hoạt tính renin trong huyết tương và tăng nồng độ angiotensin II trong tuần hoàn không vượt quá tác dụng của candesartan đối với huyết áp.
Ở người tăng huyết áp, candesartan làm giảm huyết áp kéo dài và không làm tăng tần số tim do phản xạ. Tác dụng giảm huyết áp của thuốc phụ thuộc vào liều dùng, nhưng tác dụng không tăng khi uống tới liều 16mg/lần/ngày. Thuốc không làm tụt huyết áp khi dùng liều đầu tiên và không tăng huyết áp trở lại nặng hơn khi ngừng thuốc. Thuốc thường bắt đầu tác dụng trong vòng 2 giờ. Khi dùng liên tục, huyết áp giảm tối đa thường thấy trong vòng 4 tuần.
Candesartan dùng với liều điều trị làm giảm đáng kể albumin niệu ở người đái tháo đường typ II kèm theo tăng huyết áp có albumin niệu vừa lượng. Candesartan cũng làm giảm protein niệu ở người có bệnh thận do các nguyên nhân khác. Đối với người tăng huyết áp có đái tháo đường typ II được điều trị 12 tuần với liều 8 - 16mg không thấy tác động đến glucose - huyết hoặc lipid - huyết.
Suy tim: Điều trị bằng candesartan đã làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nằm viện do suy tim ở người có suy thất trái. Lợi ích này chưa thấy ở người bệnh có phân suất tống máu còn duy trì (> 40% nghiên cứu CHARM - duy trì).
Tác dụng hữu ích của candesartan đối với tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nhập viện do suy tim đã thấy ở mọi lứa tuổi, giới tính và tình chất điều trị kết hợp. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu này chưa thể áp dụng cho loại suy tim độ IV theo phân loại NYHA (Hội tim New York) do tỷ lệ nghiên cứu còn quá ít (3%).
Hydroclorothiazid:
Hydroclorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và nước kém theo do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng đặc biệt là kali và magnesi, còn calci thì giảm. Hydroclorothiazid cũng làm giảm hoạt tính carbonic anhydrase nên làm tăng bài tiết bicarbonat nhưng tác dụng này thường nhỏ so với tác dụng bài tiết Cl^- và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu.
Các thiazid có tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, vì khoảng 90% ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng.
Hydroclorothiazid có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên có lẽ do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến sự bài niệu natri. Sau đó trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tính trạng giảm nồng độ Na^+. Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của hydroclorothiazid thể hiện chậm sau 1 - 2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh có thể thấy ngay sau vài giờ. Hydroclorothiazid làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.
15. Đặc tính dược động học:
Candesartan cilexetil:
- Hấp thu: Sau khi uống, candesartan cilexetil chuyển thành dạng có hoạt tính là candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan viên nén là khoảng 14%. Thuốc đạt nồng độ đỉnh sau 3-4 giờ uống thuốc. Nồng độ candesartan tăng tuyến tính theo liều trong dải liều điều trị. Không có sự khác biệt về dược động học của thuốc ở hai giới. Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.
- Phân bố: Candesartan gắn tỷ lệ cao với protein huyết tương (trên 99%). Thể tích phân bố của candesartan là 0,13 lít/kg. Candesartan không phân bố vào trong hồng cầu. Nghiên cứu trên chuột cho thấy thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não nhưng qua được nhau thai và phân bố vào thai.
- Chuyển hóa: Candesartan bị chuyển hóa một lượng nhỏ qua gan (CYP 2C9). Nghiên cứu tương tác cho thấy thuốc không bị ảnh hưởng bởi CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu nghiên cứu *in vitro*, không có tương tác *in vivo* với thuốc mà chuyển hóa của nó phụ thuộc vào cytochrome P450 isoenzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4
- Thải trừ: Candesartan thải trừ chủ yếu ở dạng nguyên vẹn qua nước tiểu và mật. Thời gian bán thải của thuốc là khoảng 9 giờ. Không có tích lũy sau khi sử dụng nhiều liều.
Độ thanh thải huyết tương toàn phần của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, với độ thanh thải ở thận khoảng 0,19 ml/phút/kg. Thải trừ thuốc ở thận theo cơ chế lọc và bài xuất ống thận và bài xuất tích cực ở ống thận. Sau khi sử dụng candesartan cilexetil đánh dấu bằng ^{14}C, khoảng 26% liều được thải trừ dạng nguyên vẹn qua nước tiểu và 7% ở dạng bất hoạt, trong khi khoảng 56% liều ở dạng còn hoạt tính và 10% ở dạng bất hoạt phát hiện trong phân.
Hydroclorothiazid:
- Hấp thu: Sau khi uống thuốc các nồng độ đỉnh của hydrochlorothiazid đạt được sau 1,0-3,0 giờ. Do sự bài tiết qua thận, sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 60%.
- Phân bố: Hydrochlorothiazid được gắn kết 64% với protein trong huyết tương và thể tích phân bố là 0,8 ± 0,3 l/kg.
- Chuyển hóa – Thải trừ: Hydrochlorothiazid không bị chuyển hóa trong cơ thể người và được đào thải gần như hoàn toàn ở dạng không đổi qua nước tiểu. Khoảng 60% liều uống được đào thải ở dạng không đổi trong vòng 48 giờ. Tốc độ thanh thải qua thận khoảng 250-300 ml/phút. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid là 10-15 giờ.
Dược động học trên đối tượng đặc biệt
Ở bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi), C_{max} và AUC của candesartan lần lượt tăng khoảng 50% và 80%, so với đối tượng trẻ tuổi. Tuy nhiên, đáp ứng lên huyết áp và tần suất gặp tác dụng không mong muốn không thay đổi.
Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, C_{max} và AUC của candesartan tăng lần lượt là 50% và 70% trong suốt quá trình nhắc lại liều so với những người có chức năng thận bình thường, trong khi $t_{1/2}$ không thay đổi. Ở bệnh nhân suy thận nặng, C_{max} và AUC của candesartan tăng lần lượt là 50% và 110%. Thời gian bán thải của candesartan tăng khoảng gấp đôi. AUC của candesartan ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo tương tự như bệnh nhân suy thận nặng.
Trong hai nghiên cứu, gồm cả bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình, AUC của candesartan tăng khoảng 20% trong một nghiên cứu và 80% trong nghiên cứu còn lại. Chưa có nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng.
Trẻ em: **Chưa tiến hành nghiên cứu được động học đầy đủ.**
16. Qui cách đóng gói:
Hộp 2 túi x 5 vỉ (nhôm-PVC) x 10 viên (Hộp 100 viên).
Hộp 1 túi x 5 vỉ (nhôm-nhôm) x 10 viên (Hộp 50 viên).
17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:
- Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.
- Hạn dùng: 24 tháng tính từ ngày sản xuất.
- Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.
18. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất:
CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA DƯỢC VIỆT NAM
Địa chỉ: Số 192 phố Đức Giang, Phường Thượng Thanh, Quận Long Biên, TP. Hà Nội
Số điện thoại: 024.36557429 Số fax: 024.36557429