



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

Sartan/HCTZ
(Hộp 3 vỉ)

Mẫu hộp



Số SX / Batch No.:
Ngày SX / Mfg. Date:
Hạn dùng / Exp. Date:

SARTAN/HCTZ
Candesartan cilexetil 16 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg

Rx Thuốc bán theo đơn
Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

SARTAN/HCTZ

Candesartan cilexetil 16 mg / Hydrochlorothiazid 12,5 mg



Thành phần: Mỗi viên chứa:
Candesartan cilexetil 16 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Chỉ định, Chống chỉ định, Liều lượng, Cách dùng, Thận trọng, Tác dụng phụ và các thông tin khác:
Xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

SĐK / Reg. No.:

Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.
Tránh ánh sáng.

Sản xuất tại:
CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C.)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận,
P. Tân Thuận Đông, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Rx Prescription only medicine
Box of 3 blisters x 10 film-coated tablets

SARTAN/HCTZ

Candesartan cilexetil 16 mg / Hydrochlorothiazide 12,5 mg



Composition: Each tablet contains:
Candesartan cilexetil 16 mg
Hydrochlorothiazide 12,5 mg
Excipients q.s. for 1 tablet

Indications, Contraindications, Dosage, Administration, Precautions, Side Effects and other information: See enclosed leaflet.

**READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

SARTAN/HCTZ

Specification: Manufacturer's

Storage: Keep in a dry place, do not store above 30°C.
Protect from light.

Manufactured by:
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. (SaviPharm J.S.C.)
Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận IZ located in EPZ,
Tân Thuận Đông Ward, Dist. 7, Ho Chi Minh City



SARTAN/HCTZ
Candesartan cilexetil 16 mg
Hydrochlorothiazide 12,5 mg

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 19/9/2018

Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 9... tháng 6... năm 2016
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

SARTAN/HCTZ

Rx Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

A. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

- Candesartan cilexetil..... 16 mg
- Hydrochlorothiazid 12,5 mg
- Tá dược vừa đủ 1 viên

(Lactose monohydrat, natri lauryl sulfat, natri docusat, hydroxypropylcellulose, sắt oxyd đỏ, tinh bột biến tính, calci carboxymethylcellulose, magnesi stearat, silic dioxyd keo, hypromellose 6cps, polyethylen glycol, talc, titan dioxyd)

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén hình oval, bao phim màu hồng, hai mặt khum, một mặt trơn, một mặt có chữ SVP, cạnh và thành viên lạnh lặn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ:

Điều trị tăng huyết áp.

NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THỂ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG:

Cách dùng:

Dùng đường uống. Nên uống thuốc vào buổi sáng và uống thống nhất vào một thời điểm trong ngày. Trong trường hợp phải uống nhiều lần trong ngày thì liều uống cuối cùng của ngày nên trước 6 giờ tối.

Liều lượng:

Liều thường dùng: 1 viên/ngày

Không sử dụng thuốc cho trẻ em dưới 1 tuổi. Các đối tượng đặc biệt khác như suy gan, suy thận, giảm thể tích nội mạch phải hỏi ý kiến bác sỹ về liều dùng.

KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY:

Quá mẫn với candesartan cilexetil, hydrochlorothiazid, các dẫn chất sulfonamid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ có thai.

Suy tim có kali huyết > 5 mmol/lít, creatinin huyết > 265 micromol/lít (> 30 mg/lít)

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút)

Suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

Hạ kali huyết.

Tăng calci huyết.

Bệnh gút, tăng acid uric huyết, chứng vô niệu, bệnh Addison.

Sử dụng phối hợp với các thuốc chứa aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận.

Trẻ em dưới 18 tuổi.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Candesartan

Thường gặp, tần suất xảy ra ≥ 1/100

Suy thận: Tăng creatinin và tăng urê huyết.

Tăng kali huyết.

Giảm huyết áp.

Hiếm gặp, 1/10.000 ≤ tần suất xảy ra < 1/1000

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.

Hydrochlorothiazid

Tác dụng phụ được sắp xếp theo tần suất:

Thường gặp, tần suất xảy ra ≥ 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (ở liều cao).

Ít gặp, 1/1000 ≤ tần suất xảy ra < 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp tim

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón, tiêu chảy, co thắt ruột.

Da: Mày đay, phát ban, nhạy cảm ánh sáng.

Chuyển hóa: Hạ magnesi huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, kiểm hóa giảm clor huyết, hạ phosphat huyết.

Hiếm gặp, 1/10.000 ≤ tần suất xảy ra < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt.

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu 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 mê, thuốc an thần.

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY

Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện

Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin).

Các thuốc hạ huyết áp khác, amin tăng huyết áp (ví dụ norepinephrin).

Corticosteroid, adrenocorticotropic hormon (ACTH), salbutamol, carbenoxolon, amphotericin B hoặc reboxetin.

Thuốc giãn cơ (thí dụ tubocurarin).

Thuốc chống viêm không steroid.

Thuốc chống đông máu, thuốc chữa bệnh gút.

Quinidin, lithi, thuốc gây mê, glycosid, vitamin D, alopurinol, tetracyclin.

Nhựa colestiramin và colestipol.

Digitalis, những thuốc kéo dài khoảng QT như astemizol, terfenatin, halofantrin, pimozid và sotalol.



Handwritten signature

Thảo dược: Cam thảo, đương quy, ma hoàng, nhân sâm, yohimbe.

CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC

Nếu quên thuốc, cần phải uống ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và tiếp tục lại lịch uống thuốc bình thường. Nếu nhớ ra tại thời điểm quá 12 giờ so với liều đã quên thì bỏ qua liều đã quên và tiếp tục lại lịch uống thuốc bình thường.

CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO

Nhiệt độ không quá 30 °C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Các triệu chứng quá liều bao gồm:

- Hạ huyết áp và nhịp tim nhanh, cũng có thể gặp nhịp tim chậm.
- Rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ ion clorid máu, hạ natri máu).
- Mất nước do bài niệu nhiều.
- Buồn nôn và mệt mỏi.

CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO

Trong trường hợp quá liều, người bệnh cần đến gặp ngay bác sĩ hoặc đến các cơ sở y tế gần nhất.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

Có thể gây tụt huyết áp, nguy cơ này sẽ tăng trên các bệnh nhân mất nước mất muối, sử dụng lợi tiểu kéo dài, suy tim, thâm tách máu.

Có thể xảy ra phản ứng kiểu phản vệ và/hoặc phù mạch. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng ở người bệnh có tiền sử phù mạch.

Thuốc có nguy cơ ảnh hưởng đến sức lọc cầu thận, đặc biệt trên người bệnh suy tim, hẹp động mạch thận hai bên, người bệnh có suy thận trước đó

Tăng kali huyết có thể xảy ra trên các người bệnh suy tim sung huyết, đặc biệt nếu dùng phối hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và/hoặc các thuốc lợi tiểu giảm thải kali (như spironolacton).

Thận trọng khi phải phẫu thuật lớn, phải gây mê vì có nguy cơ tụt huyết áp.

Định kỳ theo dõi điện giải trong huyết thanh và nước tiểu.

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

Suy gan: Dễ bị hôn mê gan.

Nặng hơn bệnh gút.

Đái tháo đường: Có thể làm tăng glucose huyết.

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

Tăng cholesterol và triglycerid trong máu. Chú ý dùng thuốc ở người cao tuổi vì dễ mất cân bằng điện giải.

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

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

Không dung nạp lactose vì có thể gặp các triệu chứng không dung nạp như: chướng bụng, đầy hơi, buồn nôn và đôi khi nôn, tiêu chảy.

Trường hợp có thai và cho con bú

Không sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai và cho con bú.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Một số người có thể cảm thấy chóng mặt, mệt mỏi khi dùng thuốc. Người bệnh không nên lái xe hay vận hành máy móc nếu cảm thấy có biểu hiện trên.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SỸ, DƯỢC SĨ

Người bệnh sử dụng thuốc khác khi đang điều trị với SARTAN/HCTZ.

Có các bệnh lý kèm theo (tim mạch, gan, thận...).

Phụ nữ mang thai hoặc có kế hoạch mang thai.

Phụ nữ cho con bú.

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

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Sản xuất tại:



TRƯỜNG SINH VIÊN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(SaVipharm J.S.C)

Lô Z.01-02-03a Khu công nghiệp trong Khu chế xuất

Tân Thuận, P. Tân Thuận Đông, quận 7, TP.HCM

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax: (84.8) 37700145

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

303
CỘ
CỘ
S
S

B. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁC BỆNH

DUYỆC LỰC HỌC

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nhóm dược lý: Chất đối kháng thụ thể Angiotensin II và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC: C09DA06

Candesartan

Candesartan cilexetil là một tiền dược (pro-drug), khi uống được thủy phân ở đường tiêu hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính là candesartan. Candesartan gắn chọn lọc và tranh chấp với angiotensin II vào thụ thể AT₁ ở các mô như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, nên ức chế tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II, do đó làm giãn mạch và giảm tiết aldosteron. Candesartan không có tác dụng ức chế enzym chuyển angiotensin (*ACE: Angiotensin converting enzym*), vì vậy không ảnh hưởng đến đáp ứng đối kháng với bradykinin. 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. Ở người tăng huyết áp, candesartan làm giảm huyết áp kéo dài và không làm tăng tần số tim do phản xạ.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid là thuốc lợi tiểu nhóm thiazid gây ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa, làm tăng bài tiết natri clorid và kéo theo nước; tăng sự bài tiết các chất điện giải khác, đặc biệt là kali và magnesi, còn calci thì giảm. Hydrochlorothiazid cũng làm giảm hoạt tính carbonic anhydrase nên làm tăng bài tiết bicarbonat nhưng thường yếu so với tác dụng bài tiết ion clorid và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Các thuốc lợi tiểu thiazid có thể cũng làm giảm tốc độ lọc cầu thận. Tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, do khoảng 90% ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí có tác dụng của hydrochlorothiazid.

Hydrochlorothiazid 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 tình trạng giảm nồng độ ion natri. Tác dụng hạ áp thể hiện chậm sau 1 - 2 tuần, tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh sau vài giờ.

DUYỆC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, candesartan cilexetil được thủy phân thành chất chuyển hóa có hoạt tính là candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan khoảng 40% khi dùng candesartan cilexetil dưới dạng dung dịch và khoảng 14% dưới dạng viên nén. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống viên nén từ 3 - 4 giờ. Với liều điều trị, nồng độ candesartan tăng tuyến tính với liều dùng. Giới tính không ảnh hưởng tới dược động học của thuốc, sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng có ý nghĩa bởi thức ăn.

Sau khi uống, hydrochlorothiazid hấp thu tương đối nhanh, khoảng 65 - 75% liều sử dụng, tỷ lệ này có thể giảm ở người suy tim. Thức ăn có thể làm giảm sự hấp thu của hydrochlorothiazid.

Phân bố

Candesartan liên kết > 99% với protein huyết tương. Thể tích phân bố biểu kiến là 0,13 lít/kg, candesartan không phân bố vào trong hồng cầu.

Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu; 40 - 68% liên kết với protein huyết tương. Hydrochlorothiazid đi qua hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi.

Chuyển hóa

Sau khi uống, candesartan cilexetil được thủy phân trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính là candesartan.

Hydrochlorothiazid không bị chuyển hóa.

Thải trừ

Candesartan thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận và mật, chỉ một phần nhỏ qua gan tạo thành chất chuyển hóa bất hoạt. Thời gian bán thải của candesartan khoảng 9 giờ. Không có hiện tượng tích lũy sau khi dùng đa liều. Độ thanh thải toàn phần từ huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, trong đó độ thanh thải thận khoảng 0,19 ml/phút/kg. Candesartan thải trừ qua thận theo cả hai cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận.

Hydrochlorothiazid thải trừ qua thận, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid khoảng 9,5 - 13 giờ, nhưng có thể kéo dài ở trường hợp suy thận.

Dược động học của những trường hợp đặc biệt

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

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

Giới tính

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

Suy gan

Dược động học của candesartan được so sánh giữa người bệnh suy gan nhẹ và vừa với người khỏe sau khi uống một liều đơn 16 mg candesartan cilexetil: AUC tăng 30% ở người suy gan nhẹ và 145% ở người suy gan vừa. Nồng độ tối đa tăng 56% ở người suy gan nhẹ và 73% ở người suy gan vừa. Không cần điều chỉnh liều ban đầu đối với người suy gan nhẹ. Ở người suy gan vừa, cần giảm liều ban đầu.

Đối với người suy gan nặng, nồng độ đỉnh và AUC tăng 5 lần trong một số rất nhỏ nhóm người được chỉ định

923
NG
PH
C P
AV
P. H

đơn liều với 16 mg candesartan nên chống chỉ định cho đối tượng này.

Suy thận

So sánh dược động học của candesartan giữa người có chức năng thận bình thường và người suy thận nhẹ và vừa (thanh thải creatinin 31 – 60 ml/phút/ 1,73 m²) khi sử dụng liều lặp lại: nồng độ đỉnh tăng 40 – 60%, AUC tăng 50 – 90% nhưng thời gian bán thải không thay đổi, thuốc không tích lũy trong huyết tương.

Đối với người suy thận nặng (thanh thải creatinin 15 – 30 ml/phút/1,73 m²) nồng độ đỉnh tăng 40 – 60%, AUC tăng 110%, thời gian bán thải tăng khoảng 2 lần nên chống chỉ định cho bệnh nhân này.

Dược động học đối với bệnh nhân chạy thận nhân tạo tương tự như bệnh nhân suy thận nặng.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Điều trị tăng huyết áp vô căn ở bệnh nhân không kiểm soát tốt huyết áp bằng đơn trị với candesartan hoặc hydrochlorothiazid.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng:

Dùng đường uống. Nên uống thuốc vào buổi sáng và uống thống nhất vào một thời điểm trong ngày. Trong trường hợp phải uống nhiều lần trong ngày thì liều uống cuối cùng của ngày nên trước 6 giờ tối.

Liều lượng:

Liều thường dùng: 1 viên/ngày

Liều dùng dựa trên liều đơn trị liệu của candesartan cilexetil hoặc hydrochlorothiazid.

Tác dụng hạ huyết áp đạt được sau 4 tuần điều trị.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (> 65 tuổi): Không cần hiệu chỉnh liều ở người cao tuổi, tuy nhiên cần thận trọng khi dùng thuốc.

Người giảm thể tích nội mạch: Candesartan cilexetil được khuyến cáo dùng cho người giảm thể tích nội mạch với liều khởi đầu là 4 mg (*dạng bào chế của chế phẩm này không phù hợp*).

Bệnh nhân suy thận: Dựa trên khuyến cáo về liều của candesartan cilexetil để áp dụng cho người bệnh suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin \geq 30 ml/phút). Liều khởi đầu của candesartan cilexetil cho nhóm bệnh nhân này là 4 mg (*dạng bào chế của chế phẩm này không phù hợp*). Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) không nên dùng chế phẩm này.

Bệnh nhân suy gan: Dựa trên khuyến cáo về liều của candesartan cilexetil áp dụng cho người suy gan nhẹ đến trung bình với liều khởi đầu là 4 mg (*dạng bào chế của chế phẩm này không phù hợp*). Bệnh nhân suy gan nặng và/hoặc ứ mật không nên dùng chế phẩm này.

Trẻ em: Hiệu quả và tính an toàn của thuốc chưa được xác định ở trẻ em dưới 18 tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với candesartan cilexetil, hydrochlorothiazid, các dẫn chất sulfonamid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ có thai.

Suy tim có kali huyết > 5 mmol/lít, creatinin huyết > 265 micromol/lít (> 30 mg/lít).

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút)

Suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

Hạ kali huyết.

Tăng calci huyết.

Bệnh gút, tăng acid uric huyết, chứng vô niệu, bệnh Addison.

Sử dụng phối hợp với các thuốc chứa aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận.

Trẻ em dưới 18 tuổi.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Candesartan

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

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

Tác động trên thận: Do hệ RAA có vai trò quan trọng trong duy trì áp lực lọc cầu thận, các thuốc tác động lên hệ RAA (thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể của angiotensin II - kể cả candesartan cilexetil) có nguy cơ ảnh hưởng đến sức lọc cầu thận. Đặc biệt trên các bệnh nhân suy tim, quá trình tưới máu thận đã bị hạn chế, nếu sử dụng các thuốc này, có thể làm ảnh hưởng rõ rệt đến chức năng thận (gây thiếu niệu, tăng urê huyết tiến triển, suy thận, thậm chí tử vong). Đã có báo cáo về phản ứng có hại (ADR) là tăng creatinin huyết thanh trên bệnh nhân suy tim dùng candesartan cilexetil. Do đó cần giám sát chặt chẽ creatinin huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó. Các bệnh nhân có hẹp động mạch thận hai bên, bệnh nhân có suy thận trước đó, bệnh nhân dùng đồng thời thuốc lợi tiểu cũng là những trường hợp tăng nguy cơ suy thận khi sử dụng các thuốc tác động lên hệ RAA.

Tăng kali huyết: Tăng kali huyết có thể xảy ra trên các bệnh nhân suy tim sung huyết sử dụng candesartan cilexetil, đặc biệt nếu dùng phối hợp với các thuốc ức chế ACE và/hoặc các thuốc lợi tiểu giảm thải kali (ví dụ spironolacton). Cần giám sát kali huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Thận trọng khi phẫu thuật lớn, phải gây mê vì có nguy cơ tụt huyết áp.

Hydrochlorothiazid

Phải định kỳ theo dõi 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 urê huyết và có thể làm suy giảm thêm chức năng thận.

Suy gan: Dễ bị hôn mê gan.

Gút: Bệnh nặng hơn.

529
TY
ÂN
HÃ
T
5C

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 tăng lên ở người bệnh sau cắt bỏ thần kinh giao cảm.

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

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

Những người bệnh dễ bị dị ứng nên thận trọng với những chế phẩm có chứa hydrochlorothiazid hay các sản phẩm có nguồn gốc sulfonamid vì có thể gây phản ứng kiểu dị ứng như là quá mẫn và nguy hiểm.

Do sự hiện diện của lactose trong chế phẩm, người bệnh có vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, không dung nạp fructose do thiếu hụt enzym Lapp-lactase, rối loạn hấp thu glucose-galactose có thể gặp các triệu chứng về không dung nạp lactose. Do đó không nên kê đơn thuốc này

Trường hợp có thai

Candesartan

Dùng các thuốc tác động trực tiếp lên hệ thống renin - angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cũng có thể làm tăng nguy cơ gây dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong ba tháng đầu thai kỳ. Chưa thấy tai biến khi dùng candesartan trong 3 tháng đầu thai kỳ, nhưng cần phải ngừng candesartan càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai. Đã có ca báo cáo về độc tính trên thai nhi và trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng thuốc này trong thai kỳ. Theo phân loại của FDA, candesartan cilexetil xếp nhóm C (3 tháng đầu thai kỳ) và nhóm D (3 tháng đầu và 3 tháng cuối thai kỳ).

Hydrochlorothiazid

Có nhiều thông báo chứng minh các thuốc lợi tiểu thiazid đều qua nhau thai vào thai nhi gây ra rối loạn điện giải, giảm tiểu cầu và vàng da ở trẻ sơ sinh. Vì vậy, không dùng nhóm thuốc này trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Trường hợp cho con bú

Candesartan

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid đi vào trong sữa mẹ với lượng có thể gây hại cho đứa trẻ và ức chế sự tiết sữa. Vì vậy phải cân nhắc giữa việc không dùng thuốc hoặc ngừng cho con bú tùy theo mức độ cần thiết của thuốc đối với người mẹ.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, có một số trường hợp người bệnh thỉnh thoảng cảm thấy mệt mỏi, chóng mặt khi điều trị cao huyết áp.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Candesartan

Lithi: Candesartan làm tăng nồng độ của lithi trong huyết thanh. Cần giám sát chặt chẽ nồng độ của lithi khi dùng đồng thời hai thuốc.

Chưa thấy tương tác có ý nghĩa giữa candesartan với các thuốc tim mạch như digoxin, enalapril, nifedipin; với thuốc chống đông máu như warfarin; với thuốc chống tăng glucose huyết như glyburid; với các thuốc tránh thai uống; với các thuốc cảm ứng hoặc ức chế hệ enzym cytochrom P₄₅₀.

Hydrochlorothiazid

Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng tiềm năng hạ huyết áp thể 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: Tăng 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 (ví dụ norepinephrin): Có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngăn cản sử dụng.

Thuốc giãn cơ (ví 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 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 thuốc gây mê, glycosid, vitamin D.

Nhựa colestiramin và colestipol: Có tiềm năng gắn thuốc lợi tiểu thiazid, làm giảm sự hấp thu thuốc này qua đường tiêu hóa.

Hydrochlorothiazid làm tăng độc tính của digitalis và tăng nguy cơ loạn nhịp với những thuốc kéo dài khoảng QT như astemizol, terfenadin, halofantrin, pimozid và sotalol.

Allopurinol, tetracyclin: Độc tính tăng khi dùng cùng với thiazid.

Thảo dược: Cam thảo gây giữ nước, natri, tăng mất kali. Nếu dùng hydrochlorothiazid để chữa tăng huyết áp, nên tránh dùng 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 hydrochlorothiazid

cùng với ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì có thể làm cho tình trạng của bệnh tăng huyết áp trở nên xấu hơn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Candesartan

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, ADR ≥ 1/100

Suy thận: Tăng creatinin và tăng urê huyết.

Tăng kali huyết.

Giảm huyết áp.

Hiếm gặp, 1/10.000 ≤ ADR < 1/1000

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

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm natri huyết.

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Gan mật: Tăng enzym gan, viêm gan.

Da: Phù mạch, phát ban, mẫn ngứa.

Cơ xương: Đau cơ, khớp.

Thận: Suy thận.

Hydrochlorothiazid

Tác dụng phụ được sắp xếp theo tần suất:

Thường gặp, ADR ≥ 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (ở liều cao).

Ít gặp, 1/1000 ≤ ADR < 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp tim

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón, tiêu 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, 1/10.000 ≤ ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt.

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu 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 mê, thuốc an thần.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Candesartan: Các ADR thường nhẹ, tự hết. Nếu phù mạch nặng gây cản trở đường hô hấp, cần dùng adrenalin, corticoid, kháng histamin...

Hạ huyết áp: Cần truyền dịch.

Hydrochlorothiazid: 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 các bệnh mạch vành, bệnh tim thiếu máu cục bộ rất nhạy cảm với mất kali và có nguy cơ loạn nhịp; nguy cơ cao khi nồng độ kali huyết dưới 30 mEq/lít, nên được kiểm tra cẩn thận về cân bằng điện giải và cần bù kali.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Candesartan

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

Loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa: Cân nhắc dùng than hoạt tính. Nếu xảy ra triệu chứng hạ huyết áp, phải tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ như truyền natri clorid, dùng các thuốc cường giao cảm. Giám sát bệnh nhân: Giám sát các dấu hiệu sống, chức năng thận, enzym gan.

Thăm phân máu không loại bỏ được candesartan do liên kết nhiều với protein huyết tương (> 90%).

Hydrochlorothiazid

Quá liều hydrochlorothiazid làm rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ ion clorid máu, hạ natri máu) và mất nước do bài niệu nhiều. Các triệu chứng thường gặp là buồn nôn và mệt mỏi. Nếu đang dùng digitalis hoặc thuốc chống loạn nhịp, giảm kali máu làm tăng loạn nhịp tim. 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 4mg/lít tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc dopamin với liều ban đầu 5 µg/kg/phút.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 25 tháng 5 năm 2017

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



ĐS. Nguyễn Hữu Minh



**TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Thị Lưu Thủy**