

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



1. Tên thuốc: **Rx CANDETHIAZID**

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

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

“Đề xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Candesartan cilexetil.....16mg

Hydrochlorothiazid.....12,5mg

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose, crospovidon, copovidon, natri croscarmellose, magnesi stearat, bột talc, opadry QX.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu trắng, hình trụ, một mặt có vạch bẻ ở giữa, thành và cạnh viên lành lặn.

5. Chỉ định:

Điều trị tăng huyết áp ở người lớn có huyết áp không được kiểm soát tối ưu với đơn trị liệu candesartan cilexetil hoặc hydrochlorothiazid.

6. Cách dùng, liều dùng

6.1. Cách dùng: Thuốc dùng đường uống. Có thể uống lúc no hoặc đói.

6.2. Liều lượng:

- *Người lớn:* Liều khuyến cáo là 1 viên x 1 lần/ngày.

Khuyến cáo điều trị ban đầu sử dụng liều chuẩn với các thành phần riêng lẻ (candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid). Khi cần thiết, có thể xem xét chuyển từ đơn trị liệu sang dùng candethiazid. Nên sử dụng liều chuẩn của candesartan cilexetil khi bắt đầu chuyển từ đơn trị liệu hydrochlorothiazid sang phối hợp điều trị. Candethiazid được dùng ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát tối ưu với đơn trị liệu candesartan cilexetil hoặc hydrochlorothiazid hoặc phối hợp 2 thành phần với liều thấp hơn. Tác dụng hạ huyết áp thường đạt được trong vòng 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

- *Người cao tuổi:* Không cần điều chỉnh liều.

- *Bệnh nhân suy giảm thể tích tuần hoàn:* Khuyến cáo sử dụng liều chuẩn của candesartan cilexetil với liều khởi đầu 4 mg ở bệnh nhân có nguy cơ tụt huyết áp như bệnh nhân suy giảm thể tích tuần hoàn.

- *Bệnh nhân suy thận:* Thuốc lợi tiểu quai được ưu tiên dùng nhiều hơn các thiazid ở những bệnh nhân này. Bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút) được khuyến cáo sử dụng liều chuẩn candesartan cilexetil với liều khởi đầu 4 mg trước khi điều trị với candethiazid. Candethiazid chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút).

- *Bệnh nhân suy gan:* Bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình được khuyến cáo sử dụng liều chuẩn candesartan cilexetil với liều khởi đầu 4 mg trước khi điều trị với candethiazid. Candethiazid chống chỉ định với bệnh nhân suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

- *Trẻ em:* Chưa có dữ liệu về an toàn và hiệu quả với trẻ em dưới 18 tuổi.

7. Chống chỉ định:

- Người quá mẫn với candesartan, các hoạt chất sulfonamid hay bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ có thai ở giai đoạn thứ hai và thứ ba của thai kỳ.
- Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút).
- Bệnh nhân suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

- Bệnh nhân hạ kali máu và tăng calci máu.
- Bệnh nhân gút.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Suy thận/ghép thận: Thuốc lợi tiểu quai được ưu tiên dùng nhiều hơn các thiazid ở những bệnh nhân này. Khi sử dụng candethiazid ở bệnh nhân có chức năng thận suy giảm nên theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid uric. Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng candethiazid ở những bệnh nhân ghép thận.

- Hẹp động mạch thận: Các thuốc ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, bao gồm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIIRA) có thể làm tăng urê máu và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên.

- Suy giảm thể tích tuần hoàn: Những bệnh nhân có giảm thể tích nội mạch và/hoặc hạ natri có thể xuất hiện triệu chứng tụt huyết áp. Không khuyến cáo sử dụng candethiazid cho đến khi các tình trạng trên được khắc phục.

- Gây mê và phẫu thuật: Tụt huyết áp có thể xảy ra trong quá trình gây mê và phẫu thuật ở những bệnh nhân được điều trị bằng các AIIIRA do có sự phong bế hệ thống renin-angiotensin. Rất hiếm khi xảy ra tụt huyết áp nghiêm trọng, nó có thể được đảm bảo bằng việc sử dụng dịch truyền tĩnh mạch và/hoặc thuốc giãn mạch.

- Suy gan: Các thiazid nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ về cân bằng thể dịch và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan. Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng candethiazid ở bệnh nhân suy gan.

- Hẹp van động mạch chủ và hẹp van hai lá (bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn): Đặc biệt thận trọng khi chỉ định candethiazid ở những bệnh nhân hẹp van động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

- Cường aldosteron: Bệnh nhân cường aldosteron thường không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp thông qua ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron. Vì vậy, việc sử dụng candethiazid không được khuyến cáo cho những bệnh nhân này.

- Mất cân bằng điện giải: Nên xét nghiệm định kỳ nồng độ chất điện giải trong máu.

+ Các thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể gây mất cân bằng thể dịch hoặc điện giải (tăng calci máu, hạ kali máu, hạ natri máu, hạ maggesi máu và nhiễm kiềm do hạ clo). Tăng calci máu có thể là dấu hiệu của chứng cường cận giáp âm thầm. Ngừng thuốc trước khi tiến hành xét nghiệm chức năng cận giáp.

+ Hydrochlorothiazid làm tăng bài xuất kali niệu phụ thuộc liều, có thể dẫn đến hạ kali máu. Hiệu ứng này của hydrochlorothiazid dường như ít rõ ràng hơn khi kết hợp với candesartan cilexetil. Nguy cơ hạ kali máu có thể tăng ở bệnh nhân xơ gan, lợi tiểu nhanh, không đủ chất điện giải và dùng đồng thời với corticosteroid hoặc hormon vỏ thượng thận (ACTH).

+ Sử dụng candesartan cilexetil có thể gây tăng kali máu, đặc biệt với bệnh nhân suy tim và/hoặc suy thận. Cần giám sát nồng độ kali khi sử dụng đồng thời candethiazid với các thuốc lợi tiểu giữ kali, sản phẩm bổ sung kali hoặc các thuốc khác làm tăng nồng độ kali máu (như natri heparin).

- Chuyển hóa và nội tiết:

+ Điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid làm giảm khả năng dung nạp glucose. Có thể cần chỉnh liều các thuốc điều trị đái tháo đường, bao gồm cả insulin. Đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn có thể biểu hiện trong khi điều trị bằng thiazid.

+ Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có liên quan đến liệu pháp lợi tiểu thiazid. Ở liều của candethiazid chỉ quan sát thấy ảnh hưởng rất nhỏ. Thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh và có thể gây ra bệnh gút ở những bệnh nhân nhạy cảm.



- Nhạy cảm ánh sáng: Các trường hợp nhạy cảm ánh sáng đã được báo cáo trong quá trình sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid. Nếu xảy ra phản ứng nhạy cảm ánh sáng nên ngưng thuốc. Nếu tái điều trị là cần thiết, nên tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc bức xạ nhân tạo UVA.

- Chung:

+ Ổ bệnh nhân có rối loạn mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiền ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), điều trị bằng các thuốc tác động lên hệ thống này bao gồm AIIRA có thể gây tụt huyết áp cấp tính, tăng urê huyết, thiếu niệu hoặc hiếm khi suy thận cấp tính. Hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân bị 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 những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng xảy ra nhiều hơn ở những bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh trên.

+ Đợt cấp hoặc kích hoạt lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo khi sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid.

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

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

- *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:*

- Candesartan cilexetil:

Không nên sử dụng các AIIRA ở giai đoạn đầu thai kỳ. Chống chỉ định ở giai đoạn 2 và 3 của thai kỳ.

+ Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế men chuyển (ACE) trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên, không thể loại trừ rủi ro. Không có dữ liệu dịch tễ học về nguy cơ khi sử dụng AIIRA nhưng các rủi ro tương tự có thể xảy ra đối với loại thuốc này. Trừ trường hợp cần phải tiếp tục điều trị, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang liệu 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 phù hợp nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

+ Phơi nhiễm với AIIRA trong giai đoạn 2 và 3 của thai kỳ được biết là gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu dịch ối, chậm phát triển xương sọ) và ngộ độc sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu phơi nhiễm với AIIRA từ giai đoạn 2 của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ dùng AIIRA nên được theo dõi chặt chẽ khả năng tụt huyết áp.

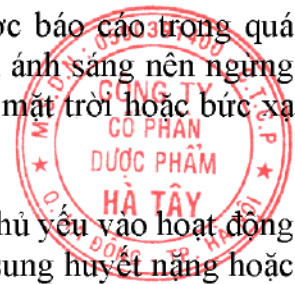
- Hydrochlorothiazid:

Kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazid khi mang thai, đặc biệt là trong ba tháng đầu còn hạn chế. Các nghiên cứu trên động vật không đầy đủ.

Hydrochlorothiazid qua được nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazid, sử dụng thuốc trong giai đoạn 2 và 3 của thai kỳ có thể ảnh hưởng đến sự tưới máu qua nhau thai, gây ra các ảnh hưởng lên thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải, giảm tiêu cầu.

Hydrochlorothiazid không nên được sử dụng cho điều trị phù do mang thai, 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 trong việc điều trị bệnh.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazid để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai trừ những trường hợp hiếm không thể sử dụng các liệu pháp điều trị khác.



- Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

- Candesartan cilexetil:

Vì không có thông tin nên candesartan cilexetil không được khuyến cáo trong thời kỳ cho con bú. Ưu tiên các phương pháp điều trị thay thế với dữ liệu an toàn khi sử dụng trong thời kỳ cho con bú đã được thiết lập, đặc biệt khi nuôi con sơ sinh hoặc sinh non.

- Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid được bài tiết qua sữa mẹ với lượng nhỏ, liều cao gây bài niệu mạnh có thể ức chế sản xuất sữa. Không nên sử dụng hydrochlorothiazid trong thời kỳ cho con bú.

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

Khi lái xe hoặc vận hành máy cần lưu ý đôi khi thuốc có thể gây chóng mặt hoặc mệt mỏi.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

- Các hợp chất đã được nghiên cứu tương tác dược động học lâm sàng bao gồm warfarin, digoxin, thuốc tránh thai (ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid và nifedipin: Không có tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng.

- Các thuốc hạ kali máu: Tác dụng hạ kali của hydrochlorothiazid có thể được tăng cường bởi các thuốc gây hạ kali máu (như thuốc lợi tiểu khác, thuốc nhuận tràng, amphotericin, carbenoxolon, natri penicillin G, acid salicylic, steroid, ACTH).

- Các thuốc lợi tiểu giữ kali, sản phẩm bổ sung kali hoặc các thuốc khác làm tăng nồng độ kali huyết thanh (như natri heparin) khi sử dụng cùng với candethiazid có thể làm tăng kali huyết thanh. Nồng độ kali cần được giám sát.

- Glycosid digitalis và thuốc chống loạn nhịp sử dụng cùng với candethiazid: Có thể gây hạ kali, cần theo dõi định kỳ kali máu.

Sử dụng cùng các thuốc sau đây có thể gây xoắn đỉnh:

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

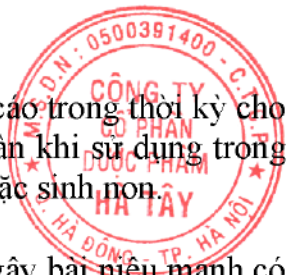
- Lithi dùng đồng thời với hydrochlorothiazid và các AIIRA làm gia tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính. Không nên phối hợp candesartan với lithi. Nếu phối hợp là cần thiết, nồng độ lithi trong huyết thanh cần được giám sát.

- Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (thuốc ức chế COX-2 chọn lọc, acid acetylsalicylic (>3 g/ngày) và NSAID không chọn lọc), có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp khi dùng cùng với AIIRA. Ngoài ra, sử dụng đồng thời AIIRA và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp, tăng kali máu, đặc biệt ở bệnh nhân có chức năng thận kém. Phối hợp cần thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu phối hợp điều trị và định kỳ sau đó. Tác dụng lợi tiểu, bài xuất natri và hạ huyết áp của hydrochlorothiazid bị giảm đi khi phối hợp với NSAID.

- Thuốc giãn cơ không khử cực (tubocurarin) có thể được tăng cường tác dụng bởi hydrochlorothiazid.

- Calci hoặc vitamin D khi dùng cùng thuốc lợi tiểu thiazid cần theo dõi nồng độ calci máu và chỉnh liều phù hợp do thiazid có thể làm tăng nồng độ calci huyết thanh do giảm bài tiết.

- Các thuốc chẹn beta và diazoxid có thể được tăng tác dụng làm tăng đường huyết khi dùng cùng thiazid.



- Các thuốc kháng cholinergic (atropin, biperiden) có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu thiazid bằng cách giảm nhu động đường tiêu hoá và tốc độ tháo rỗng dạ dày.
- Amantadin có thể bị tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn khi dùng cùng thiazid.
- Các thuốc độc tế bào (cyclophosphamid, methotrexat) có thể giảm bài tiết qua thận và tăng tác dụng ức chế tủy xương khi dùng cùng thiazid.
- Rượu, thuốc an thần hoặc thuốc gây mê khi dùng đồng thời với candethiazid có thể gây tụt huyết áp tư thế đứng trầm trọng hơn.
- Các thuốc điều trị đái tháo đường, bao gồm cả insulin có thể cần chỉnh liều do thuốc lợi tiểu thiazid làm giảm khả năng dung nạp glucose. Metformin nên được sử dụng thận trọng vì có nguy cơ gây nhiễm toan lactic do suy chức năng thận khi sử dụng hydrochlorothiazid.
- Các amin làm tăng áp lực máu (như adrenalin): Hydrochlorothiazid có thể gây ra đáp ứng động mạch với dễ làm giảm áp suất nhưng không đủ để loại trừ hoàn toàn tác động của tăng áp lực máu.
- Chất cản quang iod khi dùng liều cao cùng với hydrochlorothiazid có thể tăng nguy cơ suy thận cấp.
- Cyclosporin dùng đồng thời với candethiazid có nguy cơ làm tăng acid uric máu và biến chứng bệnh gút.
- Baclofen, amifostin, thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc an thần dùng đồng thời với candethiazid có thể tăng hiệu quả hạ huyết áp và gây tụt huyết áp.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, tỉ lệ gặp tác dụng không mong muốn của candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid nhẹ và thoáng qua (2,3%-3,3%) tương tự như khi sử dụng giả dược (2,7%-4,3%). Trong các thử nghiệm lâm sàng, tác dụng không mong muốn được giới hạn ở những bệnh nhân trước đó đã được báo cáo với candesartan cilexetil và/hoặc hydrochlorothiazid.

Các tần suất được sử dụng trong bảng là: Rất thường gặp (ADR \geq 1/10); thường gặp (1/100 \leq ADR < 1/10); ít gặp (1/1000 \leq ADR < 1/100); hiếm gặp (1/10.000 \leq ADR < 1/1000); rất hiếm (<1/10.000).

➤ Bảng dưới đây trình bày tác dụng không mong muốn của candesartan cilexetil từ các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu hậu marketing. Trong một phân tích gộp dữ liệu thử nghiệm lâm sàng bệnh nhân tăng huyết áp, phản ứng bất lợi của candesartan cilexetil được xác định dựa trên tỷ lệ tác dụng không mong muốn của candesartan cilexetil cao hơn ít nhất 1% so với tỷ lệ của giả dược.

Nhóm cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn – nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm khuẩn đường hô hấp
Rối loạn hệ tuần hoàn và hệ bạch huyết	Rất hiếm	Giảm bạch cầu, giảm/mất bạch cầu hạt
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Rất hiếm	Tăng kali máu, hạ natri máu
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Chóng mặt, đau đầu
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất hiếm	Ho
Rối loạn tiêu hoá	Rất hiếm	Buồn nôn
Rối loạn gan mật	Rất hiếm	Tăng men gan, chức năng gan bất

		thường hoặc viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm	Phù mạch, phát ban, nổi mề đay, ngứa
Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết	Rất hiếm	Đau lưng, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm	Suy thận

➤ Bảng dưới đây trình bày tác dụng không mong muốn với đơn trị liệu hydrochlorothiazid thường với liều 25 mg hoặc cao hơn.

Nhóm cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ tuần hoàn và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, suy tủy xương, thiếu máu tan máu
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Tăng đường huyết, tăng acid uric máu, mất cân bằng điện giải (gồm hạ natri máu và hạ kali máu)
Rối loạn tâm thần	Hiếm gặp	Rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, bồn chồn
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Sợ ánh sáng, chóng mặt
	Hiếm gặp	Đị cảm
Rối loạn mắt	Hiếm gặp	Nhìn mờ thoáng qua
Rối loạn tim mạch	Hiếm gặp	Rối loạn nhịp tim
Rối loạn mạch máu	Ít gặp	Hạ huyết áp tư thế đứng
	Hiếm gặp	Viêm mạch do hoại tử (viêm mạch, viêm mạch da)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Hiếm gặp	Suy hô hấp (bao gồm cả viêm phổi và phù phổi)
Rối loạn tiêu hóa	Ít gặp	Chán ăn, kích ứng dạ dày, tiêu chảy, táo bón
	Hiếm gặp	Viêm tụy
Rối loạn gan mật	Hiếm gặp	Vàng da (vàng da ứ mật trong gan)
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Phát ban, mề đay, phản ứng nhạy cảm ánh sáng
	Hiếm gặp	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng giống như lupus ban đỏ, tái phát lại lupus ban đỏ
Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết	Hiếm gặp	Co thắt cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Tiểu đường
	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

13. Quá liều và cách xử trí:

- Triệu chứng:

+ Quá liều candesartan cilexetil có thể gây triệu chứng tụt huyết áp và chóng mặt. Trong các báo cáo quá liều (lên đến 672 mg candesartan cilexetil), bệnh nhân có thể phục hồi hoàn toàn.

+ Quá liều hydrochlorothiazid làm mất dịch và chất điện giải cấp tính với các triệu chứng như chóng mặt, tụt huyết áp, khát nước, nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp thất, suy giảm ý thức và chuột rút.

- Cách xử trí:

+ Khi được chỉ định, có thể gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu có triệu chứng tụt huyết áp, điều trị triệu chứng và theo dõi các chỉ số quan trọng, đặt bệnh nhân nằm ngửa, kê cao chân. Nếu chưa đạt hiệu quả, tăng thể tích huyết tương bằng cách truyền dung dịch muối đẳng trương. Cân bằng điện giải và cân bằng acid cần được kiểm tra, điều chỉnh. Có thể sử dụng các thuốc giao cảm nếu các biện pháp trên chưa hiệu quả.

+ Thâm phân máu không thể loại bỏ candesartan cilexetil và không rõ loại bỏ được hydrochlorothiazid ở mức độ nào.

14. Đặc tính dược lực học:

Candethiazid thuộc nhóm AIIRA kết hợp lợi tiểu, có mã ATC là C09DA06.

• *Candesartan cilexetil*

Angiotensin II là hormon vận mạch chính của hệ renin-angiotensin-aldosteron, có vai trò trong sinh lý bệnh tăng huyết áp, các rối loạn tim mạch và phì đại, tổn thương cơ quan. Các tác dụng sinh lý chính của angiotensin II như co mạch, tăng tiết aldosteron, điều hòa cân bằng muối nước và kích thích sự phát triển của tế bào gián tiếp thông qua thụ thể AT1.

Candesartan cilexetil là một tiền thuốc chuyển hóa nhanh thành dạng có hoạt tính (candesartan) nhờ phản ứng thủy phân este trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa. Candesartan là một AIIRA chọn lọc và liên kết chặt chẽ với thụ thể AT1, phân ly chậm.

Candesartan không ảnh hưởng đến các ACE hoặc hệ thống enzym thường liên quan đến việc sử dụng các ACE. Vì không tác động lên sự thoái hoá kinin, hoặc chuyển hoá của các chất khác (như chất P), AIIRA có thể gây ho. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh candesartan cilexetil với ACE, tỷ lệ ho thấp hơn ở bệnh nhân dùng candesartan cilexetil. Candesartan không liên kết hay chen các thụ thể hormon khác hoặc các kênh ion đóng vai trò quan trọng trong điều hòa tim mạch. Đối kháng thụ thể AT1 dẫn tới liều dùng liên quan đến sự tăng nồng độ renin huyết tương, angiotensin I, angiotensin II, và sự giảm nồng độ aldosteron trong huyết tương.

Ảnh hưởng của candesartan cilexetil 8-16 mg (liều trung bình 12 mg), 1 lần/ngày với bệnh tim mạch và tử vong được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với 4937 bệnh nhân cao tuổi (70-89 tuổi, 21% từ 80 tuổi trở lên) tăng huyết áp nhẹ đến trung bình sau khoảng 3,7 năm (ngiên cứu nhận thức và tiên lượng ở người cao tuổi). Bệnh nhân dùng candesartan hoặc giả dược với thuốc hạ huyết áp khác nếu cần thiết. Huyết áp giảm từ 166/90 xuống còn 145/80 mmHg ở nhóm sử dụng candesartan, và từ 167/90 xuống 149/82 mmHg trong nhóm chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở kết luận cuối cùng với các biến cố tim mạch lớn (tử vong, đột quỵ không tử vong và nhồi máu cơ tim không gây tử vong). Có 26,7 biến cố/ 1000 bệnh nhân trong nhóm candesartan so với 30 biến cố/1000 bệnh nhân trong nhóm chứng (nguy cơ tương đối 0,89; khoảng tin cậy 95% từ 0,75 đến 1,06; p = 0,19).



- **Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid ức chế tái hấp thu natri chủ yếu ở ống lượn xa và thúc đẩy bài tiết natri, clorua và nước. Sự bài tiết kali và magesi qua thận tăng phụ thuộc liều, trong khi calci được tái hấp thu lượng lớn.

Hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào, giảm cung lượng tim, hạ huyết áp. Sử dụng trong thời gian dài, hydrochlorothiazid làm giảm sức đề kháng ngoại vi góp phần hạ huyết áp.

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

- **Phối hợp candesartan và hydrochlorothiazid**

Candesartan và hydrochlorothiazid có tác dụng hạ huyết áp cộng hợp. Ở những bệnh nhân cao huyết áp, candethiazid giúp giảm huyết áp động mạch phụ thuộc liều và kéo dài mà không gây phản xạ tăng nhịp tim. Không có dấu hiệu của hạ huyết áp nghiêm trọng hoặc quá mức ở liều đầu tiên hoặc tác dụng dội ngược sau khi ngừng điều trị. Sau khi dùng một liều candethiazid, khởi phát tác dụng hạ huyết áp thường xảy ra trong vòng 2 giờ. Với việc điều trị liên tục, tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 4 tuần và duy trì trong thời gian điều trị lâu dài.

Candethiazid 1 lần/ngày hạ huyết áp hiệu quả hơn 24 giờ với sự khác biệt nhỏ giữa tác dụng đỉnh và đáy trong khoảng thời gian giữa các lần dùng thuốc. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi, candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid 16 mg/12,5 mg x 1 lần/ngày giúp hạ và kiểm soát huyết áp tốt hơn so với việc kết hợp losartan/hydrochlorothiazid 50 mg/2,5 mg x 1 lần/ngày.

Trong các nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi, tỷ lệ các biến cố bất lợi, đặc biệt là ho, khi kết hợp candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid thấp hơn khi kết hợp các ACE và hydrochlorothiazid.

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng (ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm giả dược, nhóm song song) bao gồm 275 và 1524 bệnh nhân ngẫu nhiên tương ứng, phối hợp candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid 32 mg/12,5 mg và 32 mg/25 mg làm giảm huyết áp 22/15 mmHg và 21/14 mmHg tương ứng, có hiệu quả đáng kể hơn so với dùng đơn độc các thành phần tương ứng.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song bao gồm 1975 bệnh nhân ngẫu nhiên có huyết áp không được kiểm soát tối ưu bằng 32 mg candesartan cilexetil x 1 lần/ngày, việc bổ sung 12,5 mg hoặc 25 mg hydrochlorothiazid làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Việc kết hợp candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid 32 mg/25 mg đạt hiệu quả đáng kể hơn so với hàm lượng 32 mg/12,5 mg, và hạ huyết áp trung bình lần lượt là 16/10 mmHg và 13/9 mmHg.

Hiệu quả khi phối hợp candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác và giới tính.

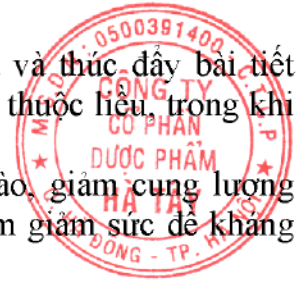
Hiện nay không có dữ liệu về việc sử dụng candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid ở những bệnh nhân bị bệnh thận, giảm chức năng thất trái, suy tim sung huyết và hậu nhồi máu cơ tim.

15. Đặc tính dược động học:

Dùng đồng thời candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid không gây ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của một trong hai thuốc trên lâm sàng.

- **Candesartan cilexetil**

- **Hấp thu:** Sau khi uống, candesartan cilexetil chuyển thành dạng có hoạt tính candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của dung dịch uống candesartan khoảng 40%. Sinh khả dụng tương đối của một công thức viên candesartan cilexetil so với dung dịch uống tương đương là khoảng 34% với biến thiên nhỏ. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh trung



binh (C_{max}) đạt được sau 3-4 giờ uống thuốc. Nồng độ trong huyết thanh của candesartan tăng tuyến tính với liều trong khoảng điều trị. Dược động học không bị ảnh hưởng bởi giới tính. Diện tích dưới đường cong của candesartan không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn.

- **Phân bố:** Candesartan có tỷ lệ liên kết với protein huyết tương cao (hơn 99%). Thể tích phân bố là 0,1 L/kg.

- **Chuyển hoá:** Candesartan chủ yếu được thải trừ dưới dạng không chuyển hoá qua nước tiểu và mật, chỉ một lượng nhỏ được thải trừ do chuyển hoá ở gan (CYP2C9). Dựa trên dữ liệu *in vitro*, không tương tác xảy ra với các thuốc chuyển hoá phụ thuộc các enzym của cytochrom P450 như CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4.

- **Thải trừ:** Thời gian bán thải của candesartan là khoảng 9 giờ, không có tích lũy thuốc sau nhiều liều. Thời gian bán thải của candesartan không thay đổi khi dùng kết hợp với hydrochlorothiazid, không có sự tích lũy thêm candesartan khi dùng liều phối hợp lặp lại so với đơn trị liệu. Hệ số thanh thải huyết tương của candesartan khoảng 0,37 ml/phút/kg, mức độ thải trừ qua thận khoảng 0,19 ml/phút /kg. Thải trừ candesartan qua thận gồm cả việc lọc qua cầu thận và hoạt động của ống thận. Sau khi uống candesartan cilexetil gần C14, khoảng 26% liều được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng candesartan và 7% là chất chuyển hoá không còn hoạt tính, trong khi khoảng 56% liều được thải trừ qua phân dưới dạng candesartan và 10% là chất chuyển hoá không còn hoạt tính.

- **Dược động học trên đối tượng đặc biệt:**

+ Người cao tuổi (trên 65 tuổi), C_{max} và AUC của candesartan tăng tương ứng khoảng 50% và 80% so với người trẻ. Tuy nhiên, đáp ứng với huyết áp và tỷ lệ biến cố bất lợi xảy ra sau một liều giống như với bệnh nhân trẻ.

+ Bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, C_{max} và AUC của candesartan tăng trong liều lặp lại khoảng 50% và 70%, thời gian bán thải không 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%, thời gian bán thải tăng gần gấp đôi. Dược động học ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo tương tự như ở bệnh nhân suy thận nặng.

+ Bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình trong hai nghiên cứu, AUC trung bình của candesartan tăng khoảng 20% trong một nghiên cứu và 80% trong nghiên cứu còn lại. Không có kinh nghiệm sử dụng candesartan ở bệnh nhân suy gan nặng.

• Hydrochlorothiazid

- **Hấp thu:** Hydrochlorothiazid được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa với sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 70%. Sử dụng cùng thức ăn làm tăng hấp thu khoảng 15%. Sinh khả dụng có thể giảm ở bệnh nhân suy tim và phù nề rõ rệt.

- **Phân bố:** Hydrochlorothiazid có tỷ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 60%. Thể tích phân bố khoảng 0,8 L/kg.

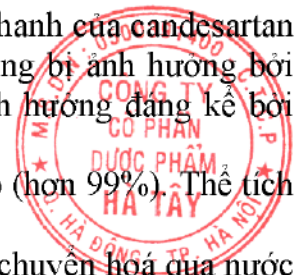
- **Chuyển hoá:** Hydrochlorothiazid không bị chuyển hoá.

- **Thải trừ:** Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid là khoảng 8 giờ. Thời gian bán thải không đổi khi dùng kết hợp với candesartan cilexetil. Không tích lũy thêm hydrochlorothiazid khi dùng liều phối hợp lặp lại so với đơn trị liệu. Hydrochlorothiazid thải trừ gần như hoàn toàn dưới dạng không chuyển hoá bằng cách lọc qua cầu thận và hoạt động của ống thận. Khoảng 70% liều uống được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 48 giờ.

- **Dược động học trên đối tượng đặc biệt:** Ở bệnh nhân suy thận, thời gian bán thải của hydrochlorothiazid tăng lên.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.



17. Điều kiện bảo quản và hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- *Bảo quản:* Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.
- *Hạn dùng:* 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- *Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Tên cơ sở sản xuất : CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

Địa chỉ: Tô dân phố số 4, P. La Khê, Q. Hà Đông, TP. Hà Nội

ĐT: 024.33522203 FAX: 024.33522203

ĐT: 024.33824685 FAX: 024.33829054

Hotline: 024.33522525

