



2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tên thuốc: **Rx Hadusartan Hydro 32/12.5**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

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

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần	Hàm lượng
Candesartan Cilexetil	32 mg
Hydrochlorothiazid	12,5 mg
Tá dược: Lactose monohydrat, Hydroxypropyl cellulose (HPC), Natri croscarmellose, Magnesi stearat.	Vừa đủ 1 viên

2. Dạng bào chế: Viên nén, hình tròn, màu trắng đến trắng ngà.

3. Chỉ định:

3.1. Chỉ định:

- **Hadusartan Hydro 32/12.5** được dùng trong điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở người lớn có huyết áp không được kiểm soát tối ưu bằng đơn trị liệu Candesartan cilexetil hoặc hydrochlorothiazid.

4. Cách dùng, liều dùng:

4.1. Liều dùng:

* **Bệnh tăng huyết áp:**

- Liều khuyến cáo của **Hadusartan Hydro 32/12.5** là 1 viên/1 lần/1 ngày.
- Trước tiên, bệnh nhân nên điều chỉnh theo các thành phần riêng lẻ (candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid). Khi thích hợp về mặt lâm sàng, có thể xem xét chuyển đổi ngay liệu pháp đơn trị liệu sang **Hadusartan Hydro 32/12.5**. Khuyến cáo nên điều chỉnh liều candesartan cilexetil khi bệnh nhân được chuyển từ đơn trị liệu hydrochlorothiazid.
- **Hadusartan Hydro 32/12.5** có thể được dùng cho những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát tối ưu khi sử dụng đơn trị liệu candesartan cilexetil hoặc hydrochlorothiazid.
- Hầu hết tác dụng hạ huyết áp thường đạt được trong vòng 4 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị.

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

* **Bệnh nhân suy giảm thể tích nội mạch:**



Nên chuẩn độ liều Candesartan cilexetil ở những bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp cao, chẳng hạn như những người có thể bị suy giảm thể tích (có thể cân nhắc liều khởi đầu 4 mg candesartan cilexetil cho những bệnh nhân này).

*** Bệnh nhân suy thận:**

- Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 80 ml/phút/ 1,73 m² diện tích bề mặt cơ thể (BSA)), nên chuẩn độ liều lượng.
- **Hadusartan Hydro 32/12.5** được chống chỉ định với bệnh nhân suy thận nặng.

*** Bệnh nhân suy gan:**

- Nên chuẩn độ liều lượng của Candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình.
- **Hadusartan Hydro 32/12.5** được chống chỉ định với bệnh nhân suy gan nặng hoặc ứ mật.

*** Đối tượng trẻ em:**

- Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của Hadusartan Hydro 32/12.5 ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi. Không có sẵn dữ liệu.

4.2. Cách dùng:

- Dùng thuốc theo đường uống.

5. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với các hoạt chất, với bất kỳ chất nào của thuốc và các dẫn xuất sulfonamid khác.
- Bệnh gút, tăng acid uric huyết, chứng vô niệu, bệnh Addison, tăng calci huyết.
- Suy thận nặng, suy gan nặng, ứ mật.
- Phối hợp Aliskiren ở người bệnh đái tháo đường.
- Phụ nữ có thai 3 tháng giữa và cuối thai kỳ.
- Phụ nữ cho con bú.

6. Cảnh báo thận trọng khi dùng thuốc:

Độc tính đối với thai nhi

Sử dụng thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai nhi và làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Thiếu ối có thể liên quan đến chứng thiếu sản phổi và biến dạng xương ở thai nhi. Các tác dụng phụ tiềm ẩn ở trẻ sơ sinh bao gồm thiếu sản hộp sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong. Khi phát hiện có thai, hãy ngừng **Hadusartan Hydro**

32/12,5 càng sớm càng tốt. Những tác dụng phụ này thường liên quan đến việc sử dụng các loại thuốc này trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ. Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học kiểm tra các bất thường ở thai nhi sau khi tiếp xúc với thuốc điều trị tăng huyết áp trong ba tháng đầu thai kỳ đều không phân biệt được thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Việc quản lý phù hợp tình trạng tăng huyết áp ở mẹ trong thai kỳ là rất quan trọng để tối ưu hóa kết quả cho cả mẹ và thai nhi.

Trong trường hợp bất thường là không có phương pháp thay thế thích hợp nào cho liệu pháp thuốc ảnh hưởng đến hệ renin angiotensin đối với một bệnh nhân cụ thể, hãy thông báo cho mẹ về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Tiến hành các xét nghiệm, siêu âm liên tục để đánh giá môi trường nước ối. Nếu phát hiện thấy thiếu ối, hãy ngừng **Hadusartan Hydro 32/12.5**, trừ khi được coi là có thể cứu sống người mẹ. Có thể xét nghiệm thai nhi dựa trên tuần thai. Tuy nhiên, bệnh nhân và bác sĩ cần lưu ý rằng thiếu ối có thể không xuất hiện cho đến khi thai nhi bị tổn thương không thể phục hồi. Theo dõi chặt chẽ trẻ sơ sinh có tiền sử tiếp xúc với **Hadusartan Hydro 32/12.5** trong tử cung để phát hiện tụt huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu.

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

Thiazid đi qua hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu dây rốn. Có nguy cơ vàng da ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh, giảm tiểu cầu và có thể xảy ra các phản ứng có hại khác đã xảy ra ở người lớn.

Tụt huyết áp

Hadusartan Hydro 32/12.5 có thể gây tụt huyết áp. Tụt huyết áp có nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân bị mất nước và/hoặc muối do liệu pháp lợi tiểu kéo dài, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm phân, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Bệnh nhân bị tụt huyết áp có thể cần tạm thời giảm liều **Hadusartan Hydro 32/12.5** hoặc bù thể tích. Cần điều chỉnh tình trạng mất thể tích và/hoặc muối trước khi bắt đầu điều trị bằng **Hadusartan Hydro 32/12.5**.

Ở những bệnh nhân bị suy tim, **Hadusartan Hydro 32/12.5** có thể gây hạ huyết áp quá mức, có thể dẫn đến thiếu niệu, tăng nitơ máu và (hiếm khi) suy thận cấp và tử vong. Ở những bệnh nhân như vậy, nên bắt đầu điều trị bằng **Hadusartan Hydro 32/12.5** dưới sự giám sát y tế chặt chẽ; nên theo dõi chặt chẽ trong 2 tuần đầu điều trị và bất cứ khi nào tăng liều candesartan

hoặc thuốc lợi tiểu.

Suy giảm chức năng thận

Theo dõi chức năng thận định kỳ ở những bệnh nhân được điều trị bằng **Hadusartan Hydro 32/12.5**. Những thay đổi về chức năng thận bao gồm suy thận cấp có thể do thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin và thuốc lợi tiểu. Những bệnh nhân có chức năng thận có thể phụ thuộc một phần vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin (ví dụ, bệnh nhân bị hẹp động mạch thận, bệnh thận mãn tính, suy tim nặng hoặc suy giảm thể tích) có thể có nguy cơ đặc biệt mắc chứng thiếu niệu, tăng nitơ máu tiến triển hoặc suy thận cấp khi dùng **Hadusartan Hydro 32/12.5**. Cần nhắc việc ngừng hoặc ngừng điều trị ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận đáng kể về mặt lâm sàng khi dùng **Hadusartan Hydro 32/12.5**.

Bất thường về kali

Thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin có thể gây tăng kali máu. Hydrochlorothiazid có thể gây hạ kali máu và hạ natri máu. Hạ magiê máu có thể dẫn đến hạ kali máu, tình trạng này có vẻ khó điều trị mặc dù đã bổ sung kali. Theo dõi điện giải huyết thanh định kỳ.

Trong các thử nghiệm lâm sàng về các liều lượng khác nhau của candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid, tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp bị hạ kali máu (kali huyết thanh $<3,5$ mEq/L) là 2,5% so với 2,1% ở nhóm dùng giả dược; tỷ lệ tăng kali máu (kali huyết thanh $>5,7$ mEq/L) là 0,4% so với 1,0% ở nhóm dùng giả dược. Không có bệnh nhân nào dùng **Hadusartan Hydro 32/12.5** bị ngừng thuốc do tăng hoặc giảm kali huyết thanh.

Cận thị cấp tính và bệnh tăng nhãn áp góc đóng thứ phát

Hydrochlorothiazid, một sulfonamid, có thể gây ra phản ứng đặc ứng, dẫn đến cận thị thoáng qua cấp tính và bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát

cấp tính của tình trạng 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. Phương pháp điều trị chính là ngừng dùng hydrochlorothiazid càng nhanh càng tốt. Có thể cần cân nhắc các biện pháp điều trị y tế hoặc phẫu thuật kịp thời nếu áp lực nội nhãn vẫn không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ phát triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicillin.

Phản ứng quá mẫn

Phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng có nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử như vậy.

Rối loạn chuyển hóa

Hydrochlorothiazid có thể làm thay đổi khả năng dung nạp glucose và làm tăng nồng độ cholesterol và triglycerid trong huyết thanh.

Hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ axit uric trong huyết thanh do giảm độ thanh thải acid uric và có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng acid uric máu và thúc đẩy bệnh gút ở những bệnh nhân dễ bị ảnh hưởng.

Thiazid làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và có thể làm tăng calci huyết thanh. Tránh sử dụng **Hadusartan Hydro 32/12.5** ở những bệnh nhân bị tăng calci máu.

Lupus ban đỏ hệ thống

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

Đối với bệnh nhân nữ có khả năng mang thai hoặc đang mang thai:

Cần thông báo cho bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ về hậu quả của việc tiếp xúc với **Hadusartan Hydro 32/12.5** trong thời kỳ mang thai. Thảo luận về các lựa chọn điều trị với những phụ nữ có kế hoạch mang thai. Cần yêu cầu bệnh nhân thông báo tình trạng mang thai với bác sĩ của họ càng sớm càng tốt.

Hạ huyết áp có triệu chứng

Nói với bệnh nhân đang dùng **Hadusartan Hydro 32/12.5** rằng tình trạng choáng váng có thể xảy ra, đặc biệt là trong những ngày đầu điều trị và cần báo cáo với bác sĩ kê đơn. Thông báo với bệnh nhân rằng nếu ngất xảy ra, hãy ngừng dùng **Hadusartan Hydro 32/12.5** cho đến khi tham khảo ý kiến bác sĩ.

Thông báo với tất cả bệnh nhân rằng việc uống không đủ nước, đổ mồ hôi quá nhiều, tiêu chảy hoặc nôn có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức, với hậu quả tương tự là choáng váng và có thể ngất xỉu.

Tăng kali máu

Thông báo với bệnh nhân đang dùng **Hadusartan Hydro 32/12.5** không sử dụng chất bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các loại thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh mà không tham khảo ý kiến bác sĩ kê đơn.

Ung thư da không phải u hắc tố

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

Thận trọng tá dược:

Thành phần thuốc có chứa lactose, những bệnh nhân di truyền hiếm gặp: Không dung nạp galactose, thiếu hụt lapp lactose, rối loạn hấp thụ glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như ‘không chứa natri’.

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

**** Phụ nữ có thai:***

- *Nguy cơ tử vong, dị tật cho thai nhi/ trẻ sơ sinh:* Dùng các thuốc tác dụng 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 dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 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. Sau khi candesartan cilexetil được phép lưu hành trên thị trường, 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 giữa và 3 tháng cuối thai kỳ).
- Có nhiều thông báo chứng minh các thuốc lợi tiểu thiazid (cũng như các thuốc lợi tiểu quai) 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 thuốc này ở 3 tháng cuối thai kỳ.

**** Phụ nữ cho con bú:***

- 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 đi vào sữa mẹ với lượng có thể gây hại cho 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 với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Candesartan cilexetil hoặc candesartan (chất chuyển hóa có hoạt tính), kết hợp với hydrochlorothiazid, đã có kết quả xét nghiệm dương tính trong ống nghiệm về đột biến nhiễm sắc thể phổi chuột đồng Trung Quốc (CHL) và xét nghiệm đột biến u lympho ở chuột. Kết hợp candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid đã có kết quả xét nghiệm âm tính về khả năng gây đột biến ở vi khuẩn (xét nghiệm Ames), về tổng hợp DNA không theo lịch trình ở gan chuột, về đột biến nhiễm sắc thể ở tủy xương chuột và về nhân nhỏ ở tủy xương chuột.

Cả candesartan và chất chuyển hóa O-deethyl của nó đều có kết quả xét nghiệm dương tính với độc tính di truyền trong xét nghiệm đột biến nhiễm sắc thể CHL trong ống nghiệm. Không có hợp chất nào có kết quả xét nghiệm dương tính trong xét nghiệm đột biến vi khuẩn Ames hoặc trong xét nghiệm tế bào u lympho chuột trong ống nghiệm. Candesartan (nhưng không phải chất chuyển hóa O-deethyl của nó) cũng được đánh giá trong ống nghiệm trong xét nghiệm vi nhân chuột và trong ống nghiệm trong xét nghiệm đột biến gen buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO), trong cả hai trường hợp đều có kết quả âm tính. Candesartan cilexetil đã được đánh giá trong xét nghiệm Ames, xét nghiệm tế bào u lympho chuột trong ống nghiệm, xét nghiệm tổng hợp DNA tế bào gan chuột không theo lịch trình trong ống nghiệm và xét nghiệm vi nhân chuột trong ống nghiệm, trong mỗi trường hợp đều có kết quả âm tính. Candesartan cilexetil không được đánh giá trong xét nghiệm đột biến nhiễm sắc thể CHL hoặc đột biến gen CHO.

Khi hydrochlorothiazid được thử nghiệm riêng lẻ, kết quả dương tính đã thu được trong ống nghiệm trong các xét nghiệm trao đổi nhiễm sắc thể chi em CHO (đột biến gen) và tế bào u lympho chuột (đột biến gen) và trong xét nghiệm không phân ly *Aspergillus nidulans*. Hydrochlorothiazid không gây độc gen trong ống nghiệm trong xét nghiệm Ames đối với đột biến điểm và xét nghiệm CHO đối với quang sai nhiễm sắc thể, hoặc trong cơ thể sống trong các xét nghiệm sử dụng nhiễm sắc thể tế bào mầm chuột, nhiễm

sắc thể tùy xương chuột đồng Trung Quốc và gen đặc tính gây chết lặn liên kết giới tính *Drosophila*.

Không có nghiên cứu nào về khả năng sinh sản được tiến hành với sự kết hợp của candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid. Khả năng sinh sản và hiệu suất sinh sản không bị ảnh hưởng trong các nghiên cứu với chuột đực và cái được dùng liều uống lên đến 300 mg candesartan cilexetil/kg/ngày (gấp 83 lần liều tối đa hàng ngày của người là 32 mg trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể). Hydrochlorothiazid không có tác dụng phụ nào đến khả năng sinh sản của chuột nhắt và chuột cống ở cả hai giới trong các nghiên cứu mà trong đó các loài này được tiếp xúc, thông qua chế độ ăn uống, với liều lượng lên tới 100 và 4 mg/kg tương ứng trước khi thụ thai và trong suốt thời kỳ mang thai.

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

- Giống như các thuốc chống tăng huyết áp khác, phải cẩn trọng khi lái xe hay vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

*** Candesartan:**

- Lithium: Làm tăng nồng độ lithium trong huyết thanh gây độc.
- NSAIDs: Phối hợp NSAIDs có thể làm tăng nguy cơ gây suy giảm chức năng thận và làm giảm tác dụng hạ huyết áp.
- Phối hợp ức chế hệ thống renin-angiotensin: Làm tăng nguy cơ gây suy giảm chức năng thận, huyết áp thấp và tăng kali máu.

*** Hydrochlorothiazid:**

Khi dùng các thuốc sau có thể gây tương tác với các thuốc lợi tiểu thiazid:

- *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*: Tác dụng hiệp đồng hoặc tăng tiềm lực tụt huyết áp.
- *Corticosteroid, ACTH, salbutamol, carbenoxolon, amphotericin B hoặc reboxetin*: Làm 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 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 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 thuốc chống đông máu, thuốc trị gút.
- Thiazid làm tăng tác dụng của thuốc gây mê, glycozid, 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.
- Hydrochlorothiazid và thiazid làm tăng độc tính của digitalis và tăng nguy cơ loạn nhịp với những thuốc kéo dài khoảng QT như astemizol, terfenadin, halofantrin, pimoizid 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 hydrochlorothiazid 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 hydrochlorothiazid cùng ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì có thể làm cho tình trạng của bệnh tăng huyết áp trở nên xấu đi.
- * *Tương kỵ của thuốc*: Do không có nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn:

* *Candesartan*:

Điều trị tăng huyết áp: 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*, $1/100 \leq ADR \leq 1/10$:

+ Suy thận: Tăng creatinin và tăng urê huyết.

+ Tăng kali huyết.

+ Giảm huyết áp.

- *Hiếm gặp*, $ADR \leq 1/10\ 000$:

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

- + Chuyển hoá: Tăng kali huyết, giảm natri huyết.
- + Thần kinh: Nhức đầu.
- + Tiêu hoá: 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:**

Hydrochlorothiazid 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, $1/100 \leq ADR \leq 1/10$:*

- + Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu.
- + Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.
- + Chuyển hóa: hạ kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (ở liều cao).

- *Ít gặp, $1/1000 \leq ADR \leq 1/100$:*

- + Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế, 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 magesi huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, kiềm hóa giảm clor huyết, hạ phosphat huyết.

- *Hiếm gặp, $ADR \leq 1/10\ 000$:*

- + 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.

+ Mất: Mờ mắt.

+ Phản ứng tăng acid uric huyết, có thể khởi phát căn 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.

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

11. Quá liều và cách xử trí:

*** *Candesartan:***

- Triệu chứng: Hạ huyết áp, chóng mặt và nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm có thể xảy ra do kích thích phó giao cảm.
- Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.
- Xem xét khả năng xảy ra quá liều do sử dụng đồng thời nhiều thuốc, tương tác thuốc và dược động học thay đổi tùy từng cá thể.

*** *Hydrochlorothiazid:***

- Biểu hiện quá liều chủ yếu là rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều. Nếu đang dùng digitalis, giảm kali huyết làm tăng giảm nhịp tim.
- 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 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 các can thiệp trên, dùng norepinephrin 4 mg/l tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc dopamin với liều ban đầu 5 mcg/kg/phút.

12. Đặc tính dược lực học:

- Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc đối kháng Angiotensin II + thuốc lợi tiểu.
- Mã ATC: C09DA06.

- *Cơ chế hoạt động:*

Angiotensin II là hormon hoạt tính chính của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron.

Nó đóng một vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh của bệnh tăng huyết áp và các bệnh tim mạch khác và cũng có ảnh hưởng lớn đến cơ chế bệnh sinh của phì đại cơ quan và tổn thương cơ quan cuối. Các tác dụng sinh lý chính của angiotensin II, chẳng hạn như co mạch, kích thích aldosteron, điều hòa cân bằng nội môi của muối và nước, kích thích tăng trưởng tế bào, được thực hiện qua trung gian thụ thể AT1 (thụ thể loại 1).

- *Tác dụng dược lực học:*

Candesartan cilexetil là một tiền chất, được chuyển hóa nhanh chóng trong cơ thể thành candesartan có hoạt tính thông qua quá trình thủy phân este trong quá trình hấp thu qua đường tiêu hóa. Candesartan là một AIIRA, chọn lọc đối với thụ thể AT₁, có liên kết mạnh và phân ly chậm khỏi thụ thể này. Candesartan không có đặc tính chủ vận.

Candesartan không ảnh hưởng đến hoạt động của ACE hoặc các hệ thống enzym khác thường liên quan đến việc sử dụng các chất ức chế ACE. Vì không có ảnh hưởng đến sự phân hủy của quinin, cũng như sự chuyển hóa của các chất khác như 'chất P', mối quan hệ giữa AIIRAs và ho là không thể. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh candesartan cilexetil với thuốc ức chế men chuyển, tỷ lệ ho thấp hơn ở những bệnh nhân dùng candesartan cilexetil.

Candesartan không liên kết hay ngăn chặn bất kỳ thụ thể hormon hoặc kênh ion nào khác liên quan đến điều hòa tim mạch. Tác dụng đối kháng của các thụ thể AT₁ dẫn đến tăng renin huyết tương, angiotensin I và angiotensin II phụ thuộc vào liều lượng, và giảm nồng độ aldosteron huyết tương.

Hydrochlorothiazid ức chế sự tái hấp thu tích cực natri chủ yếu ở ống thận xa.

Hydrochlorothiazid thúc đẩy sự bài tiết natri, clorua và nước. Sự bài tiết kali và magie qua thận tăng lên tùy thuộc vào liều dùng, trong khi đó lượng calci được tái hấp thu tương ứng nhiều hơn.

Hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương, dịch ngoại bào, cung lượng tim và huyết áp. Khi điều trị lâu dài, sức cản mạch máu ngoại biên giảm sẽ góp phần hạ huyết áp.

13. Đặc tính dược động học:

Dược động học chung

Candesartan Cilexetil

Candesartan cilexetil được hoạt hóa sinh học nhanh chóng và hoàn toàn thông qua quá trình thủy phân este trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa thành Candesartan, một chất đối kháng thụ thể angiotensin II chọn lọc phân nhóm AT₁.

Candesartan chủ yếu được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu và phân (qua mật). Thuốc được chuyển hóa nhẹ qua gan bằng cách khử oxy trong gốc ethyl thành chất chuyển hóa không hoạt động. Thời gian bán thải của Candesartan là khoảng 9 giờ. Sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại. Dược động học của Candesartan là tuyến tính đối với liều uống lên đến 32 mg Candesartan cilexetil. Candesartan và chất chuyển hóa không hoạt động của nó không tích lũy trong huyết thanh khi dùng liều lặp lại một lần mỗi ngày.

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

Hydrochlorothiazid

Khi theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương trong ít nhất 24 giờ, thời gian bán hủy trong huyết tương được quan sát thấy dao động từ 5,6 đến 14,8 giờ.

Chuyển hóa và bài tiết

Candesartan Cilexetil

Độ thanh thải toàn phần của Candesartan trong huyết tương là 0,37 mL/phút/kg, với độ thanh thải thận là 0,19 mL/phút/kg.

Khi dùng đường uống, khoảng 26% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Sau khi uống một liều Candesartan cilexetil được đánh dấu bằng đồng vị ^{14}C , khoảng 33% hoạt chất phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 67% trong phân. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều Candesartan được đánh dấu bằng đồng vị ^{14}C , khoảng 59% hoạt chất phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 36% trong phân.

Bài tiết qua mật góp phần vào việc đào thải Candesartan.

Hydrochlorothiazid

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

Phân bố

Candesartan Cilexetil

Thể tích phân bố của Candesartan là 0,13 L/kg. Candesartan liên kết mạnh với protein huyết tương (>99%) và không thâm nhập vào hồng cầu. Sự liên kết với protein là hằng định ở nồng độ Candesartan trong huyết tương cao hơn nhiều so với nồng độ đạt được ở liều khuyến cáo. Trên chuột, Candesartan đã được chứng minh là đi qua hàng rào máu não rất kém, nếu có. Candesartan cũng đã được chứng minh trên chuột là đi qua hàng rào nhau thai và phân bố vào thai nhi.

Hydrochlorothiazid

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

Nhóm đối tượng đặc biệt

Nhi khoa

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

Người cao tuổi

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

Giới tính

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

Suy thận

Ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm suy thận, nồng độ Candesartan trong huyết thanh tăng cao. Sau khi dùng liều lặp lại, AUC và C_{max} tăng gần gấp đôi ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 mL/phút/1,73m²) so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Dược động học của Candesartan ở bệnh nhân tăng huyết áp đang thẩm phân máu tương tự như ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm suy thận nặng. Candesartan không thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

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

Tính an toàn và hiệu quả của **Hadusartan Hydro 32/12.5** ở bệnh nhân suy thận nặng ($CrCL \leq 30$ mL/phút) chưa được xác định. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($CrCL: 60-90$ mL/phút) hoặc trung bình ($CrCL: 30-60$ mL/phút).

Suy gan

Dược động học của Candesartan đã được so sánh ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A) hoặc trung bình (Child-Pugh B) với những người tình nguyện khỏe mạnh tương ứng sau khi dùng liều duy nhất 16 mg Candesartan cilexetil. Diện tích dưới đường cong (AUC) của Candesartan ở những bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình tăng lần lượt 30%

và 145%. Cmax của Candesartan tăng lần lượt 56% và 73%. Dược động học của Candesartan ở những bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu.

Không khuyến cáo điều chỉnh liều cho những bệnh nhân suy gan nhẹ.

Ở những bệnh nhân suy gan trung bình, **Hadusartan Hydro 32/12.5** không được khuyến cáo sử dụng để khởi đầu điều trị vì không thể dùng liều khởi đầu phù hợp là 8 mg.

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

14. Quy cách đóng gói: Hộp 02 vi, 03 vi, 05 vi, 10 vi x 10 viên; kèm hướng dẫn sử dụng.

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

- *Điều kiện bảo quản:* Bảo quản ở nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.

- *Hạn dùng:* 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

- *Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS.

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



NHÀ MÁY HDPHARMA EU –

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HẢI DƯƠNG

*Địa chỉ: Tầng 2, Toà nhà 4A, Thửa đất số 307, Cụm công nghiệp Cẩm Thượng, phường
Cẩm Thượng, thành phố Hải Dương, tỉnh Hải Dương.*

ĐT: 0220.3853848

