



**Mẫu túi trung gian: Cilexkand plus 8/12,5 mg**

Chứa 3 vỉ, 5 vỉ x 10 viên nén, vỉ Alu - PVC  
(số lô, hạn dùng được in trên túi)

**Cilexkand plus 8/12,5 mg**

Số lô SX:

HD:



Mẫu vỉ cho 2 dạng Alu-Alu và Alu-PVC chứa 10 viên nén  
(số 10, hạn dùng được đập nổi trên vỉ)

# Cilexkand plus 8/12,5mg

**Số LSX:** **HD:**

**DRP Inter 8/12,5mg**  
**Cilexkand plus**  
*Candesartan cilexetil 8mg*  
*Hydrochlorothiazide 12,5mg*

**DRP Inter 8/12,5mg**  
**Cilexkand plus**  
*Candesartan cilexetil 8mg*  
*Hydrochlorothiazide 12,5mg*

**DRP Inter 8/12,5mg**  
**Cilexkand plus**  
*Candesartan cilexetil 8mg*  
*Hydrochlorothiazide 12,5mg*

**DRP Inter 8/12,5mg**  
**Cilexkand plus**  
*Candesartan cilexetil 8mg*  
*Hydrochlorothiazide 12,5mg*

**DRP Inter 8/12,5mg**  
**Cilexkand plus**  
*Candesartan cilexetil 8mg*  
*Hydrochlorothiazide 12,5mg*

Scale: 130%



Mẫu hộp:

# Cilexkand plus 8/12,5mg

Qui cách: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

**Rx** Thuốc kê đơn Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

**Cilexkand plus**  
8/12,5mg

**DRP Inter** *Candesartan cilexetil 8mg/Hydrochlorothiazide 12,5mg*

Thành phần: Mỗi viên nén chứa  
Candesartan cilexetil ..... 8 mg  
Hydrochlorothiazide ..... 12,5mg  
Tá dược vụn đủ ..... 1 viên

Chỉ định - Chống chỉ định - Liều dùng và cách dùng - Thận trọng - Tác dụng phụ và các thông tin chi tiết khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

**ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM - ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

Bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C.

Tiêu chuẩn: TCCS

SDK/Reg.No.:

Sản xuất bởi:

Công ty TNHH DRP Inter

Lô EB8, Đường số 19A, KCN Hiệp Phước, Nhà Bè, Tp. HCM.

**Rx** Prescription Box of 3 blisters x 10 tablets

**Cilexkand plus**  
8/12,5mg

**DRP Inter** *Candesartan cilexetil 8mg/Hydrochlorothiazide 12.5mg*

Ingredient: Each tablet contains

Candesartan cilexetil..... 8 mg  
Hydrochlorothiazide ..... 12.5mg  
Excipients q.s. for ..... 1 tablet

Indication, dosage & administration, contra-indication, precaution, side effect and other information: Please see in the package insert.

Manufactured by:

**DRP Inter Co., Ltd**

Lot EB8, Street 19A, Hiệp Phước Industrial Park, Nhà Bè District, HCM city.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN  
READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USING

Storage: At temperature not exceeding 30° C.  
Specification: In-house

Số lô SX / Batch No.:  
NSX / Mfg. Date:  
HD / Exp. Date:

Scale: 130%

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Cilexkand Plus

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.  
CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.

1. Thành phần: Viên nén Cilexkand Plus có 3 hàm lượng:

| Thành phần cho:<br>1 viên   | Cilexkand Plus<br>8/12,5 mg | Cilexkand Plus<br>16/12,5 mg | Cilexkand Plus<br>32/25 mg |
|---|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Hoạt chất:  |                             |                              |                            |
| Candesartan cilexetil   | 8 mg                        | 16 mg                        | 32 mg                      |
| Hydrochlorothiazide   | 12,5 mg                     | 12,5 mg                      | 25 mg                      |
| Tá dược: Lactose, Maize starch, Hydroxypropyl cellulose, Natri croscarmellose, Oxide sắt đỏ, Polyethylen glycol, Magnesi stearate |                             |                              |                            |

2. Dạng bào chế: Viên nén

Mô tả sản phẩm:

Cilexkand Plus 8/12,5 mg và Cilexkand Plus 16/12,5 mg: Viên nén hình tròn, màu hồng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lảnh lảnh.

Cilexkand Plus 32/25 mg: Viên nén hình oval, màu hồng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lảnh lảnh.

3. Chỉ định

Thuốc được chỉ định điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở người lớn khi không kiểm soát được huyết áp bằng hydrochlorothiazide hoặc candesartan đơn trị liệu.

4. Liều dùng - Cách dùng

4.1. Liều dùng

Điều trị tăng huyết áp

Liều khuyến cáo của Cilexkand Plus là 1 viên/lần/ngày.

Điều chỉnh liều tùy thuộc vào từng thành phần riêng lẻ (candesartan và hydrochlorothiazide).

Tùy theo tình trạng lâm sàng, có thể xem xét chuyển trực tiếp từ đơn trị liệu sang điều trị phối hợp với liều cố định này ở những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ với candesartan hoặc hydrochlorothiazide dùng đơn độc hoặc dùng phối hợp liều thấp hơn; tuy nhiên cần tuân thủ các bước điều chỉnh liều khuyến cáo của từng thành phần.

Phần lớn tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 4 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều.

Bệnh nhân giảm thể tích nội mạch

Khuyến cáo điều chỉnh liều candesartan cilexetil ở những bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp, như bệnh nhân giảm thể tích (cần nhắc dùng liều khởi đầu là 4mg candesartan cilexetil cho những bệnh nhân này).

Suy thận



Cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin 30 - 80 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> BSA)

Chống chỉ định dùng Cilexkand Plus cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> BSA).

#### Suy gan

Cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa. Chống chỉ định dùng Cilexkand Plus cho bệnh nhân suy gan nặng và/hoặc ú mật.

#### Trẻ em

An toàn và hiệu quả cho trẻ dưới 18 tuổi chưa được xác định. Không có sẵn dữ liệu.

### **4.2. Cách dùng**

Thuốc dùng đường uống, có thể dùng cùng với thức ăn hoặc không.

Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng giữa hydrochlorothiazide và thức ăn.

### **5. Chống chỉ định**

- Quá mẫn với candesartan, hydrochlorothiazide, dẫn chất của sulfonamide hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Phụ nữ mang thai hơn 3 tháng.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> BSA).
- Suy gan nặng và/hoặc ú mật.
- Hạ kali huyết kéo dài, tăng calci huyết.
- Bệnh gout.
- Việc sử dụng đồng thời Cilexkand Plus và các sản phẩm chứa aliskiren chống chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>).

### **6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

#### Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS):

Có bằng chứng cho rằng khi dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do vậy không khuyến cáo dùng phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp thực sự cần thiết phải dùng đồng thời thì cần phải có sự giám sát chuyên môn và phải theo dõi chặt chẽ huyết áp, điện giải và chức năng thận.

Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

#### Suy thận

Tương tự như các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone khác, điều trị bằng Cilexkand Plus có nguy cơ ảnh hưởng đến chức năng thận ở một vài bệnh nhân.

#### Ghép thận

Một vài bằng chứng lâm sàng hạn chế việc sử dụng Cilexkand Plus ở những bệnh nhân đã ghép thận.

#### Hẹp động mạch thận

Các thuốc ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosteron bao gồm các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) có thể làm tăng urê máu và creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân hẹp động mạch thận 2 bên hoặc một bên.

#### Giảm thể tích nội mạch

Tương tự như các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosterone, hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra ở những bệnh nhân giảm thể tích và/hoặc giảm natri. Do đó, cần khắc phục những tình trạng này trước khi dùng Cilexkand Plus.

#### Gây mê và phẫu thuật

Hạ huyết áp có thể xảy ra trong quá trình gây mê và phẫu thuật ở bệnh nhân điều trị bằng AIIRA do chẹn hệ renin-angiotensin. Hạ huyết áp rất hiếm khi trở nên nghiêm trọng nếu điều trị với dung dịch truyền tĩnh mạch và/hoặc thuốc tăng huyết áp.

#### Suy gan:

Thiazide nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ của cân bằng chất lỏng và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan. Chưa có kinh nghiệm sử dụng Cilexkand Plus trên bệnh nhân suy gan.

#### Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn:

Như các thuốc giãn mạch khác, cần thận trọng khi dùng Cilexkand Plus cho những bệnh nhân này.

#### Tăng aldosterone nguyên phát:

Bệnh nhân tăng aldosterone nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp thông qua tác dụng ức chế hệ renin-angiotensin. Do vậy, không khuyến cáo sử dụng Cilexkand Plus cho bệnh nhân này.

#### Mất cân bằng chất điện giải:

Đối với bất kỳ bệnh nhân nào dùng thuốc lợi tiểu thiazide, cần tiến hành theo dõi định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh ở những khoảng thời gian thích hợp.

Các thuốc thiazide, bao gồm cả hydrochlorothiazide, có thể gây mất cân bằng nước và điện giải (tăng calci huyết, hạ kali huyết, hạ natri huyết, hạ maggesi huyết và kiềm hóa giảm clor huyết).

Các thiazide có thể làm giảm bài tiết calci qua đường niệu, gây tăng nhẹ và tạm thời calci huyết. Tăng calci huyết đáng kể có thể là bằng chứng của chứng cường tuyến cận giáp ẩn. Các thiazide nên được ngừng sử dụng trước khi tiến hành các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Tăng bài tiết kali qua nước tiểu phụ thuộc liều dùng hydrochlorothiazide có thể dẫn đến hạ kali huyết. Tác dụng này của hydrochlorothiazide dường như ít rõ ràng hơn khi kết hợp với candesartan cilexetil. Nguy cơ hạ kali huyết cao hơn ở bệnh nhân xơ gan, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu nhanh, bệnh nhân đang bù chưa đủ các chất điện giải qua đường uống và trên bệnh nhân điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc hormone vỏ thượng thận (ACTH).

Điều trị bằng candesartan cilexetil có thể gây tăng kali huyết, nhất là ở bệnh nhân có suy tim và/hoặc suy thận. Dùng đồng thời Cilexkand Plus và các chất ức chế ACE, aliskiren, thuốc lợi tiểu giữ kali, chế phẩm bổ sung kali, các muối thay thế hoặc các dược phẩm làm tăng nồng độ kali huyết (như heparin natri, trimethoprim/sulfamethoxazole) có thể làm tăng kali huyết. Nên theo dõi nồng độ kali huyết ở những khoảng thời gian thích hợp.

Thiazide đã được chứng minh làm tăng bài tiết maggesi qua đường niệu, có thể dẫn đến hạ maggesi huyết.

#### Các tác dụng chuyển hoá và nội tiết:

Điều trị bằng thiazide có thể làm giảm dung nạp glucose. Trên bệnh nhân đái tháo đường, cần điều chỉnh lại liều insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết đường uống. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể trở thành thực thể trong quá trình điều trị bằng thiazide. Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazide, tuy nhiên với liều hydrochlorothiazide có trong Cilexkand Plus đã ghi nhận chỉ có rất ít ảnh hưởng. Tăng acid uric huyết có thể xảy ra hoặc bệnh gout có thể xuất hiện trên một vài bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu thiazide.

#### Nhạy cảm với ánh sáng

Các trường hợp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo khi sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide. Nếu phản ứng như vậy xảy ra trong quá trình điều trị, nên ngừng điều trị. Nếu cần thiết phải điều trị lại, nên bảo vệ các vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc các tia UVA.

#### Ung thư da không phải u hắc tố:

Tăng nguy cơ ung thư da không phải u hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] khi tiếp xúc với liều tích lũy tăng dần của hydrochlorothiazide (HCTZ), đã được quan sát thấy trong hai nghiên cứu dịch tễ học của Cơ quan Đăng ký Ung thư Quốc gia Đan Mạch. Tác dụng làm tăng tính nhạy cảm với ánh sáng của HCTZ có thể là một cơ chế gây ra NMSC.

Bệnh nhân sử dụng các sản phẩm có chứa HCTZ cần được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn của NMSC và nên thường xuyên kiểm tra da để xác định các tổn thương mới cũng như sự thay đổi các tổn thương hiện có và báo cáo bất kỳ tổn thương da nào đáng ngờ. Các biện pháp phòng ngừa có thể có như hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và tia UV, trong trường hợp bị phơi nhiễm, nên bảo vệ da đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da đáng ngờ cần được kiểm tra kịp thời bao gồm kiểm tra mô bệnh học của mẫu sinh thiết. Việc sử dụng HCTZ cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã bị NMSC trước đó.

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

Hydrochlorothiazide, một sulfonamide, có thể gây ra một phản ứng đặc ứng, dẫn đến tràn dịch màng mạch với khuyết thị trường, cận thị thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu sử dụng thuốc. Bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị chính là ngừng hydrochlorothiazide càng nhanh càng tốt. Điều trị y tế hoặc phẫu thuật kịp thời có thể cần được xem xét nếu nhãn áp vẫn không được kiểm soát. Các yếu tố rủi ro để phát triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng sulfonamide hoặc penicillin.

#### Nhiễm độc hô hấp cấp

Rất hiếm gặp trường hợp nhiễm độc hô hấp cấp nặng, bao gồm cả hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) sau khi dùng hydrochlorothiazide. Phù phổi thường phát triển trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi uống hydrochlorothiazide. Các triệu chứng khởi phát bao gồm khó thở, sốt, chức năng phổi suy giảm và hạ huyết áp. Nếu nghi ngờ ARDS, nên ngừng sử dụng Cilexkand Plus và lựa chọn pháp đồ điều trị thích hợp. Không dùng lại hydrochlorothiazide nếu bệnh nhân đã từng bị ARDS sau khi uống hydrochlorothiazide.

## **Chung**

Bệnh nhân có trương lực thành mạch và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (ví dụ bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận như hẹp động mạch thận), điều trị bằng thuốc ảnh hưởng đến hệ thống này bao gồm AIIRAs, có thể gây ra hạ huyết áp cấp, tăng urê huyết, thiếu niệu hoặc hiếm khi gây suy thận cấp. Như với bất kỳ thuốc điều trị chống tăng huyết áp, hiện tượng hạ huyết áp quá mức ở những người bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quy.

Phản ứng quá mẫn khi dùng hydrochlorothiazide có thể xảy ra ở bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng có nhiều khả năng hơn ở những bệnh nhân có tiền sử như vậy. Đã có báo cáo sử dụng thiazide gây khởi phát hoặc trầm trọng hơn bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

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

### Thai kỳ:

Không nên dùng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA) cho phụ nữ có thai. Trừ khi thật sự cần thiết, phác đồ dùng AIIRA nên được thay thế bằng phác đồ khác với hồ sơ an toàn đã được thiết lập cho phụ nữ mang thai trong trường hợp dự định có thai.

Khi chẩn đoán có thai, nên ngưng dùng thuốc AIIRA ngay lập tức và thay bằng phác đồ điều trị khác.

### Thông tin về tá dược

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose - galactose không nên dùng thuốc này.

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

### Phụ nữ mang thai

#### *Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs)*

- Không khuyến cáo sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng đầu thai kỳ và chống chỉ định sử dụng ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.
- Các bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ quái thai khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu thai kỳ chưa được kết luận, tuy nhiên không loại trừ nguy cơ nhỏ có thể xảy ra. Nguy cơ này cũng tồn tại tương tự ở nhóm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.
- Trừ trường hợp thực sự cần thiết, phụ nữ có kế hoạch mang thai nên được thay đổi liệu pháp điều trị đã được chứng minh an toàn trong thời kỳ mang thai. Khi chuẩn đoán có thai, cần ngừng thuốc ngay lập tức và sử dụng liệu pháp điều trị thay thế thích hợp khác.
- Sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ dẫn đến các độc tính trên bào thai (suy giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm phát triển xương sọ) và trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).
- Nếu đã sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II kéo dài quá 3 tháng giữa thai kỳ, cần siêu âm kiểm tra chức năng thận và chụp sọ thai nhi.
- Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nên được theo dõi cẩn thận nguy cơ hạ huyết áp.

### *Hydrochlorothiazide:*

- Dữ liệu về việc sử dụng hydrochlorothiazide trong khi mang thai, đặc biệt là trong 3 tháng đầu, còn hạn chế. Các nghiên cứu trên động vật không đầy đủ.
- Hydrochlorothiazide qua được hàng rào nhau thai. Dựa trên cơ chế dược lý đối với hoạt động của hydrochlorothiazide, việc sử dụng hydrochlorothiazide trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể làm giảm lượng máu đến thai nhi-nhau thai và có thể gây ảnh hưởng cho thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.
- Không nên sử dụng hydrochlorothiazide để điều trị phù thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích máu và giảm máu đến nhau thai, mà không mang lại hiệu quả trong điều trị bệnh.
- Không nên sử dụng hydrochlorothiazide để điều trị tăng huyết áp vô căn ở phụ nữ mang thai trừ trong những trường hợp hiếm, không có phác đồ thay thế.

#### Phụ nữ cho con bú

#### Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs)

Do chưa có thông tin về an toàn khi dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú, nên không khuyến cáo dùng Cilexkand Plus cho đối tượng này và nên lựa chọn phác đồ điều trị khác có hồ sơ an toàn được thiết lập, nhất là khi mới sinh hoặc sinh non.

#### Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide được bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Các thuốc lợi tiểu thiazide liều cao gây tiểu mạnh có thể ức chế tiết sữa. Không nên dùng Cilexkand Plus trong thời gian cho con bú. Nếu cần dùng, nên dùng liều càng thấp càng tốt.

### **8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần lưu ý rằng họ có thể bị chóng mặt và mệt mỏi khi dùng Cilexkand Plus.

### **9. Tương tác và tương kỵ của thuốc**

#### **9.1. Tương tác thuốc**

Các nghiên cứu dược động học lâm sàng đã chứng minh warfarin, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide và nifedipine không có tương tác dược động học nào có ý nghĩa lâm sàng.

Nguy cơ hạ kali huyết do hydrochlorothiazide tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc liên quan đến mất kali và hạ kali huyết (như các thuốc lợi tiểu giảm kali, các thuốc nhuận tràng, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium, các dẫn chất acid salicylic, corticosteroid, ACTH).

Sử dụng đồng thời Cilexkand Plus với thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali, muối thay thế có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali (như heparin sodium, trimethoprim/ sulfamethoxazole) có thể dẫn đến tăng kali huyết. Nên theo dõi nồng độ kali máu khi thích hợp.

Hạ kali huyết và hạ maggesi huyết do thuốc lợi tiểu có thể gây độc cho tim liên quan đến glycosid digitalis và thuốc chống loạn nhịp tim. Việc theo dõi định kỳ kali huyết được khuyến cáo khi Cilexkand Plus được dùng với các thuốc này và với các sản phẩm thuốc sau đây có khả năng gây xoắn đỉnh:

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)

- Một số thuốc chống rối loạn tâm thần (thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulphiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimizid, haloperidol, droperidol)

- Các dược chất khác (bepidil, cisapride, diphenamil, erythromycin iv, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloraxine, terfenadine, vincamin iv)

Sự gia tăng nồng độ lithi huyết thanh và độc tính có thể hồi phục đã được ghi nhận khi dùng đồng thời lithi với các chất ức chế men chuyển hoặc hydrochlorothiazide. Phản ứng tương tự cũng đã được báo cáo với với AIIRAs. Do đó, không khuyến cáo dùng kết hợp Cilexkand Plus và lithi. Nếu thực sự cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

Khi AIIRA được dùng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (như các chất ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và NSAID không chọn lọc), tác dụng chống tăng huyết áp có thể bị giảm.

Cũng như với các chất ức chế men chuyển, việc dùng đồng thời AIIRA và NSAID có thể làm tăng nguy cơ tổn thương thận, bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết, đặc biệt ở những người bệnh đã có suy thận từ trước. Việc phối hợp phải thận trọng, nhất là ở người cao tuổi. Người bệnh phải được uống nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu phối hợp và định kỳ sau đó.

Tác dụng lợi tiểu, đào thải natri và hạ huyết áp của hydrochlorothiazide bị giảm khi sử dụng đồng thời với NSAID.

Độ hấp thu của hydrochlorothiazide bị giảm khi sử dụng đồng thời với colestipol hoặc cholestyramine.

Tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực (như tubocurarine) có thể được tăng cường bởi hydrochlorothiazide.

Thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng nồng độ calci huyết do giảm đào thải calci. Nồng độ calci huyết nên được theo dõi và điều chỉnh liều lượng cho phù hợp nếu việc bổ sung calci hoặc vitamin D là bắt buộc.

Thiazide có thể làm tăng tác dụng tăng đường huyết của thuốc chẹn beta và diazoxide.

Thuốc kháng cholinergic (như atropine, beperide) làm giảm nhu động đường tiêu hóa và rỗng dạ dày, do đó có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu thiazide.

Thiazide có thể làm tăng nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn liên quan đến amantadine.

Thiazide làm giảm bài tiết qua thận và tăng độc tính ức chế tủy xương của các thuốc độc tế bào (như cyclophosphamide, methotrexate).

Triệu chứng hạ huyết áp tư thế có thể trở nên nghiêm trọng hơn khi dùng đồng thời với rượu, barbiturate hoặc thuốc gây mê.

Điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm giảm dung nạp glucose. Cần điều chỉnh liều các thuốc điều trị đái tháo đường, bao gồm insulin, khi cần thiết. Metformin cần được sử dụng thật thận trọng vì nguy cơ nhiễm toan lactic do suy giảm chức năng thận có liên quan đến hydrochlorothiazide.

Hydrochlorothiazide có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp (như adrenaline) nhưng không đáng kể để phải ngừng sử dụng thuốc.

Hydrochlorothiazide có thể làm tăng nguy cơ suy thận cấp, đặc biệt khi sử dụng liều cao chất cản quang có chứa iod.

Điều trị đồng thời với cyclosporine có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric và các biến chứng của bệnh gout.

Điều trị đồng thời với baclofen, amifostin, thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc chống loạn thần có thể làm tăng cường hiệu quả hạ huyết áp và có thể gây ra tình trạng hạ huyết áp.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp ACEi, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren liên quan với một tần số cao các ADR như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc sử dụng đơn trị từng thuốc tác động lên hệ RAAS.

### 9.2. Tương kỵ của thuốc

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

### 10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với candesartan cilexetil-hydrochlorothiazide, các ADR thường nhẹ và thoáng qua. Tỷ lệ ngừng dùng thuốc do ADR tương tự giữa nhóm dùng candesartan cilexetil-hydrochlorothiazide (2,3 - 3,3%) và giả dược (2,7 - 4,3%).

Trong các thử nghiệm lâm sàng với candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide, các phản ứng có hại được giới hạn ở những phản ứng đã được báo cáo trước đây với candesartan cilexetil và/hoặc hydrochlorothiazide.

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng có hại với candesartan cilexetil từ các thử nghiệm lâm sàng và sau khi thuốc lưu hành. Trong một phân tích tổng hợp dữ liệu thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân cao huyết áp, ADR của candesartan cilexetil được xác định dựa trên tỷ lệ các ADR của candesartan cilexetil cao hơn ít nhất 1% so với tỷ lệ gặp ở giả dược.

Các ADR được phân loại dựa theo tần suất và sử dụng quy ước sau:

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); Thường gặp (từ 1/100 tới 1/10); Ít gặp (1/1.000 tới 1/100), Hiếm gặp (1/10.000 tới 1/1.000), Rất hiếm gặp ( $<1/10.000$ ); và chưa biết (do không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

| Hệ cơ quan                 | Tần suất   | ADR   |
|----------------------------|------------|---|
| Nhiễm khuẩn                | Thường gặp | Nhiễm khuẩn hô hấp  |
| Máu và bạch huyết          | Rất hiếm   | Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt |
| Chuyển hóa và dinh dưỡng   | Rất hiếm   | Tăng kali máu, hạ natri máu                                 |
| Thần kinh                  | Thường gặp | Chóng mặt/choáng váng, nhức đầu                             |
| Hô hấp, ngực và trung thất | Rất hiếm   | Ho  |
| Tiêu hóa                   | Rất hiếm   | Buồn nôn  |
|                            | Chưa biết  | Tiêu chảy   |
| Gan – mật                  | Rất hiếm   | Tăng men gan, rối loạn chức năng gan hoặc viêm gan          |
| Da và mô dưới da           | Rất hiếm   | Phù mạch, ngứa, mề đay, phát ban                            |
| Cơ xương và mô liên kết    | Rất hiếm   | Đau lưng, đau cơ, đau khớp                                  |
| Thận và tiết niệu          | Rất hiếm   | Suy thận, bao gồm suy thận ở những bệnh nhân mãn tính       |

Bảng dưới đây trình bày các ADR khi dùng đơn trị liệu hydrochlorothiazide thường với liều 25 mg hoặc cao hơn.

| <i>Hệ cơ quan</i>  | <i>Tần suất</i> | <i>ADR</i>  |
|--|-----------------|---|
| Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp) | Chưa biết       | Ung thư da không hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy).                                       |
| Máu và hệ bạch huyết   | Hiếm gặp        | Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, suy tủy xương, thiếu máu tan huyết |
| Hệ miễn dịch   | Hiếm gặp        | Phản ứng phản vệ  |
| Chuyển hóa và dinh dưỡng   | Thường gặp      | Tăng đường huyết, tăng acid uric huyết, mất cân bằng điện giải (bao gồm hạ natri và kali máu)                             |
| Tâm thần   | Hiếm gặp        | Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, bồn chồn.  |
| Thần kinh  | Thường gặp      | Chóng mặt, đau đầu nhẹ  |
|  | Hiếm gặp        | Dị cảm  |
| Mắt  | Hiếm gặp        | Mờ mắt thoáng qua   |
|  | Chưa biết       | Cận thị cấp tính, Glaucoma góc đóng cấp tính, tràn dịch màng mạch   |
| Tim  | Hiếm gặp        | Rối loạn nhịp tim   |
| Mạch máu   | Ít gặp          | Hạ huyết áp tư thế  |
|  | Hiếm gặp        | Viêm mô hoại tử (viêm mạch, viêm mạch ngoài da)   |
| Hô hấp, lồng ngực và trung thất  | Hiếm gặp        | Suy hô hấp (viêm phổi, phù phổi)  |
|  | Rất hiếm gặp    | Hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS)   |
| Tiêu hóa   | Ít gặp          | Chán ăn, kích ứng dạ dày, tiêu chảy, táo bón  |
|  | Hiếm gặp        | Viêm tuyến tụy  |
| Gan mật  | Hiếm gặp        | Vàng da   |
| Da và mô dưới da   | Ít gặp          | Phát, mào đay, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng   |
|  | Hiếm gặp        | Hoại tử thượng bì nhiễm độc   |
|  | Chưa biết       | Lupus ban đỏ hệ thống, Lupus ban đỏ da  |
| Cơ xương và mô liên kết  | Hiếm gặp        | Co thắt cơ  |
| Thận và tiết niệu  | Thường gặp      | Glucose niệu  |
|  | Hiếm gặp        | Rối loạn chức năng thận và viêm thận kẽ   |
| Toàn thân  | Thường gặp      | Suy nhược   |
|  | Hiếm gặp        | Sốt   |
| Xét nghiệm   | Thường gặp      | Tăng cholesterol và triglyceride  |
|  | Hiếm gặp        | Tăng BUN và creatinine huyết  |

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

Các trường hợp tràn dịch màng mạch với thu hẹp thị trường đã được báo cáo sau khi sử dụng thiazide và thuốc lợi tiểu giống thiazide.

**THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC**

## **11. Quá liều và xử trí**

### ***Triệu chứng***

Dựa trên đặc tính dược lực học, biểu hiện chính của quá liều candesartan là hạ huyết áp triệu chứng và chóng mặt. Trong một số trường hợp ghi nhận quá liều (liều lên đến 672 mg candesartan cilexetil), bệnh nhân hồi phục không để lại di chứng.

Biểu hiện chính của quá liều hydrochlorothiazide là mất nước và chất điện giải cấp tính. Các triệu chứng như chóng mặt, hạ huyết áp, khát nước, nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất, an thần/suy giảm ý thức và chuột rút có thể xảy ra.

### ***Xử trí***

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

Có thể gây nôn, rửa dạ dày khi cần thiết. Nếu xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, nên điều trị triệu chứng và theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Bệnh nhân được đặt nằm ngửa, nâng cao hai chân. Trong trường hợp không đáp ứng với can thiệp trên, nên tăng thể tích huyết tương bằng cách truyền dung dịch muối đẳng trương. Theo dõi nồng độ các chất điện giải và cân bằng acid, điều chỉnh khi cần. Các thuốc hỗ trợ giao cảm có thể được sử dụng nếu các biện pháp trên không cải thiện được.

Thẩm tách máu không loại được candesartan. Người ta không biết mức độ hydrochlorothiazide được loại bỏ bằng thẩm tách máu

## **12. Đặc tính dược lực học:**

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II + thuốc lợi tiểu.

Phân loại ATC: C09DA06

### ***Cơ chế tác dụng***

Angiotensin II là hormon có tác dụng chính của hệ renin-angiotensin-aldosteron và đóng vai trò trong sinh lý bệnh học của tăng huyết áp và của các rối loạn khác ở tim mạch. Angiotensin II có vai trò trong sinh bệnh học của sự phì đại và tổn thương cơ quan đích. Tác dụng sinh lý chính của angiotensin II như co mạch, kích thích tiết aldosteron, điều hòa cân bằng nội mô của muối và nước và kích thích sự lớn lên của tế bào, được thực hiện qua trung gian thụ thể AT<sub>1</sub>.

### ***Tác dụng dược lực***

Candesartan cilexetil là một tiền chất (pro-drug), khi uống được thủy phân este nhanh chóng ở đường tiêu hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính là candesartan. Candesartan là một AIIRA, chọn lọc trên thụ thể AT<sub>1</sub>, gắn kết chặt và phân ly chậm ra khỏi thụ thể. Nó không có hoạt động chủ vận.

Candesartan không ảnh hưởng đến ACE hoặc hệ enzym khác liên quan đến việc sử dụng các chất ức chế ACE. Vì không ảnh hưởng đến quá trình giáng hóa các kinin hoặc sự trao đổi của các chất khác như chất P, AIIRAs không gây tác dụng phụ liên quan đến ho.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, so sánh candesartan và các thuốc ức chế ACE, tỷ lệ bệnh nhân bị ho ở nhóm dùng candesartan cilexetil thấp hơn. Candesartan không gắn hoặc phong bế các thụ thể hormon hoặc các kênh ion quan trọng trong điều hòa tim mạch. Sự đối kháng của các thụ thể AT1 dẫn đến tăng nồng độ renin huyết tương, angiotensin I và angiotensin II liên quan đến liều lượng và giảm nồng độ aldosterone trong huyết tương.

### 13. Đặc tính dược động học:

Dùng kết hợp hydrochlorothiazide và candesartan cilexetil không ảnh hưởng lên dược động học của mỗi hoạt chất.

#### Hấp thu và phân bố

##### *Candesartan cilexetil*

Sau khi uống, candesartan cilexetil được chuyển thành chất có hoạt tính là candesartan.

Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan khoảng 40% khi dùng candesartan cilexetil dưới dạng dung dịch. Sinh khả dụng tương đối của dạng viên nén so với dạng dung dịch uống có cùng hàm lượng là khoảng 34% và có rất ít thay đổi. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C<sub>max</sub>) đạt được sau khi uống viên nén từ 3-4 giờ. Trong khoảng liều điều trị, nồng độ candesartan trong huyết tương tăng tuyến tính với liều dùng. Không có sự khác biệt về dược động học giữa hai giới tính. Thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của candesartan. Candesartan liên kết với protein huyết tương ở tỷ lệ rất cao (trên 99%). Thể tích phân bố biểu kiến của candesartan là 0,1 lít/kg.

##### *Hydrochlorothiazide*

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

#### Chuyển hóa

##### *Candesartan cilexetil*

Candesartan chủ yếu được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu và mật, chỉ một lượng nhỏ chuyển hóa qua gan (CYP2C9). Các nghiên cứu tương tác hiện có cho thấy, không ảnh hưởng đến CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu *in vitro*, không có sự tương tác nào xảy ra trong cơ thể với các dược chất có quá trình chuyển hóa phụ thuộc vào cytochrome P450 isoenzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4. Nửa đời thải trừ pha cuối (t<sub>1/2</sub>) của candesartan khoảng 9 giờ. Không có sự tích lũy khi dùng liều lặp lại. Thời gian bán thải không đổi (khoảng 9 giờ) sau khi dùng candesartan cilexetil phối hợp với hydrochlorothiazide. Không có sự tích lũy của candesartan sau khi dùng lặp lại liều kết hợp so với đơn trị liệu.

Độ thanh thải toàn phần của candesartan trong huyết thanh khoảng 0,37 ml/phút/kg, với độ thanh thải tại 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. Sau khi uống candesartan cilexetil ghi dấu <sup>14</sup>C, khoảng 26% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng candesartan và 7% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính trong khi đó khoảng 56% liều dùng đường uống candesartan bài tiết qua phân và 10% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính.



### *Hydrochlorothiazide*

Hydrochlorothiazide không bị chuyển hóa trong cơ thể và được đào thải gần như hoàn toàn ở dạng không đổi bằng cách lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Thời gian bán thải của Hydrochlorothiazide khoảng 8 giờ. Khoảng 70% liều uống được đào thải qua nước tiểu trong vòng 48 giờ. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazide không đổi (khoảng 8 giờ) sau khi dùng hydrochlorothiazide kết hợp với candesartan cilexetil. Không có sự tích lũy hydrochlorothiazide xảy ra sau khi dùng lặp lại liều kết hợp so với đơn trị liệu.

### **Các nhóm bệnh nhân đặc biệt**

#### *Candesartan cilexetil*

Đối với người cao tuổi (trên 65 tuổi), C<sub>max</sub> và AUC của candesartan tăng khoảng 50% và 80% khi so sánh với người trẻ. Tuy nhiên, đáp ứng huyết áp và tỷ lệ các tác dụng không mong muốn là tương tự nhau ở cả người cao tuổi và người trẻ sau khi uống một liều candesartan/ hydrochlorothiazide nhất định.

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa, C<sub>max</sub> và AUC của candesartan tăng tương ứng khoảng 50% và 70%, nhưng thời gian bán thải không thay đổi khi so sánh với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Bệnh nhân suy thận nặng, C<sub>max</sub> và AUC của candesartan tăng khoảng 50% và 110%, thời gian bán thải tăng gấp đôi. Dược động học ở bệnh nhân thẩm tách máu tương tự như bệnh nhân suy thận nặng.

Trong hai nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa, AUC trung bình của candesartan tăng khoảng 20% trong một nghiên cứu và tăng 80% trong nghiên cứu khác. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Hydrochlorothiazide: thời gian bán thải của hydrochlorothiazide kéo dài ở bệnh nhân bị suy thận.

**14. Quy cách đóng gói:** Hộp 3, 6, 10 vỉ x 10 viên nén

Hộp 1 túi nhôm 3 vỉ x 10 viên nén

Hộp 2 túi nhôm 3 vỉ x 10 viên nén

Hộp 2 túi nhôm 5 vỉ x 10 viên nén

**15. Điều kiện bảo quản, Hạn dùng, Tiêu chuẩn chất lượng:**

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

**16. Tên – Địa chỉ cơ sở sản xuất :**

**Công ty TNHH DRP Inter**

Lô E8, Đường số 19A, Khu công nghiệp Hiệp Phước

- Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, Tp. Hồ Chí Minh