

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

PHACANZID 16/12,5

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

Đề xa tầm tay trẻ em, đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo cho bác sĩ tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

2. Thành phần công thức thuốc (cho 1 viên nén bao phim)

Thành phần được chất:

Candesartan cilexetil.....16,0 mg.

Hydrochlorothiazid.....12,5 mg

Thành phần tá dược: cavamax w7 pharma, lactose monohydrat, croscarmellose natri, tinh bột ngô, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, opadry AMB II, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đỏ
.....vừa đủ 1 viên nén bao phim.

3. Dạng bào chế:

Viên nén bao phim. Viên nén tròn, bao phim màu cam nhạt, hai mặt trơn, khum, cạnh và thành viên lạnh lặn.

4. Chỉ định:

Phacanzid 16/12,5 chứa hai hoạt chất candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid, được sử dụng để điều trị huyết áp cao (tăng huyết áp) ở người lớn.

- Candesartan cilexetil thuộc nhóm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Nó làm cho mạch máu thư giãn và mở rộng. Do đó giúp làm giảm huyết áp.
- Hydrochlorothiazide thuộc nhóm thuốc lợi tiểu. Nó giúp cơ thể thoát khỏi nước và muối như natri trong nước tiểu. Điều này giúp giảm huyết áp của bạn.

Thuốc kết hợp candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazide này được sử dụng nếu huyết áp của bạn không được kiểm soát chính xác bởi candesartan cilexetil hoặc hydrochlorothiazide riêng lẻ.

5. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng

- Uống nguyên viên thuốc cùng với một lượng nước thích hợp. Thuốc không nên nhai và nên uống thuốc vào cùng một thời điểm trong ngày. Có thể uống thuốc lúc no hoặc lúc đói.
- Uống thuốc đúng liều chỉ định của bác sĩ, tham khảo lại ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn nếu không chắc chắn bất kỳ điều gì.

Liều dùng

- *Người lớn:* Liều khuyến cáo: mỗi ngày 1 viên Phacanzid 16/12,5. Có thể tăng liều tối đa mỗi ngày 2 viên Phacanzid 16/12,5 nếu như không kiểm soát được huyết áp. Tuy nhiên với liều ngày 3 viên thì cũng không có tác dụng hạ huyết áp cao hơn.

- *Trẻ em:* An toàn và hiệu quả của Phacanzid 16/12,5 ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

6. Chống chỉ định:

- Quá mẫn cảm với candesartan cilexetil hoặc hydrochlorothiazid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc những thuốc tương tự hydrochlorothiazid (sulfonamid).
- Phụ nữ đang mang thai và cho con bú.
- Trẻ em dưới 18 tuổi.
- Suy gan nặng và/ hoặc ứ mật.
- Bệnh nhân suy thận.
- Suy tim có kali huyết > 5 mmol/lít, creatinin huyết > 265 micromol/lít (> 30mg/lít) hoặc hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút (tính theo công thức cockcroft).
- Bệnh gút, tăng acid uric huyết, chứng vô niệu, bệnh Addison, chứng tăng calci huyết.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Chung:

Ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ thống reninangiotensin-aldosterone (ví dụ bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), điều trị bằng thuốc ảnh hưởng đến hệ thống này có liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, chứng tăng ure huyết, thiếu niệu hoặc, hiếm khi, suy thận cấp. Cũng như với bất kỳ tác nhân hạ huyết áp nào, huyết áp giảm quá mức ở bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu động mạch có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Sự phong tỏa kép của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) với các loại thuốc có chứa aliskiren:

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế 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 đó, việc phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone thông qua việc sử dụng kết hợp viên thuốc candesartan / hydrochlorothiazide với thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo.

Nếu điều trị phong tỏa kép được coi là cần thiết, điều này chỉ nên điều trị dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân mắc bệnh thận đái tháo đường. Việc sử dụng thuốc candesartan / hydrochlorothiazide với aliskiren chống chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường (loại I hoặc II) hoặc suy thận từ trung bình đến nặng (GFR <60ml/ phút/ 1,73m²)

Hẹp động mạch thận

Các loại thuốc khác ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, tức là thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), có thể làm tăng urê máu và creatinine huyết thanh ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên. Một tác dụng tương tự có thể được dự đoán với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II

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

Cũng như các thuốc giãn mạch khác, thận trọng đặc biệt được chỉ định ở những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Hyperaldosteron nguyên phát

Bệnh nhân mắc chứng hyperaldosteron nguyên phát thường sẽ không đáp ứng với thuốc hạ huyết áp hoạt động thông qua sự ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Do đó, không nên sử dụng candesartan cilexetil / hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân này.

Mất cân bằng chất lỏng và điện giải

Đối với bất kỳ bệnh nhân nào đang điều trị lợi tiểu, việc xác định định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh nên được thực hiện theo các khoảng thời gian thích hợp.

Thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, có thể gây mất cân bằng chất lỏng hoặc chất điện giải (tăng calci máu, hạ kali máu, hạ natri máu, hạ kali máu và nhiễm kiềm hạ canxi máu).

Liều hydrochlorothiazide phụ thuộc tăng bài tiết kali qua nước tiểu có thể dẫn đến hạ kali máu. Tác dụng này của hydrochlorothiazide dường như ít rõ ràng hơn khi kết hợp với candesartan cilexetil. Nguy cơ hạ kali máu có thể tăng lên ở những bệnh nhân bị xơ gan, ở những bệnh nhân bị lợi tiểu nhanh, ở những bệnh nhân uống không đủ chất điện giải và ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc hormone adrenocorticotrophic (ACTH).

Dựa trên kinh nghiệm sử dụng các loại thuốc khác ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, sử dụng đồng thời candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazide và thuốc ức chế men chuyển, aliskiren, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc thay thế kali hoặc thuốc thay thế muối khác có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh.

Suy thận

Cũng như các tác nhân khác ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, sự thay đổi chức năng thận có thể được dự đoán ở những bệnh nhân nhạy cảm được điều trị bằng viên thuốc candesartan / hydrochlorothiazide.

Ghép thận

Đã có nghiên cứu lâm sàng hạn chế về việc sử dụng viên thuốc candesartan / hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân đã trải qua ghép thận.

Sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin, thuốc chống viêm và thuốc lợi tiểu thiazide

Việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển (thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin), thuốc chống viêm (thuốc ức chế NSAID hoặc COX-2) và thuốc lợi tiểu thiazide

làm tăng nguy cơ suy thận. Điều này bao gồm việc sử dụng các sản phẩm kết hợp có chứa nhiều nhóm thuốc.

Sử dụng kết hợp các loại thuốc này nên được đi kèm với tăng cường theo dõi creatinine huyết thanh, đặc biệt khi bắt đầu sự kết hợp. Sự kết hợp của các loại thuốc từ ba nhóm này nên được sử dụng thận trọng đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hoặc những người bị suy thận từ trước

Suy gan

Thiazide 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 của cân bằng chất lỏng và chất điện giải có thể gây ra hôn mê gan. Không có kinh nghiệm lâm sàng với viên thuốc candesartan / hydrochlorothiazide ở bệnh nhân suy gan. Sử dụng ở những bệnh nhân bị suy gan nặng là chống chỉ định. Cần thận trọng ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình

Tác dụng chuyển hóa và nội tiết

Điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm giảm dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều dùng insulin hoặc thuốc chống đái tháo đường dạng uống cho bệnh nhân bị đái tháo đường. Bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể bùng phát thành bệnh đái tháo đường trong khi điều trị bằng thiazide.

Việc tăng nồng độ cholesterol và triglyceride có liên quan đến liệu pháp lợi tiểu thiazide. Ở liều của thuốc viên có chứa candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazide, phải thấy được tác dụng tối thiểu. Thuốc lợi tiểu thiazide làm tăng nồng độ axit uric huyết thanh và có thể làm tăng bệnh gút ở những bệnh nhân nhạy cảm.

Hạ huyết áp, bệnh nhân suy kiệt

Candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazide giống như tất cả các thuốc chống tăng huyết áp có thể gây hạ huyết áp có triệu chứng ở một số bệnh nhân. Hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân bị thiếu natri và/ hoặc thể tích bị suy giảm do điều trị lợi tiểu mạnh và/ hoặc hạn chế muối ăn, hoặc nôn và / hoặc tiêu chảy hoặc chạy thận nhân tạo. Sự suy giảm natri và/ hoặc thể tích nên được điều trị trước khi dùng candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazide.

Cắt hạch giao cảm

Tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazide có thể tăng lên ở bệnh nhân phẫu thuật cắt hạch giao cảm.

Lupus ban đỏ hệ thống

Sự trầm trọng hoặc kích hoạt của bệnh lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo với việc sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide

Gây mê và phẫu thuật

Hạ huyết áp có thể xảy ra trong quá trình gây mê và phẫu thuật ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng angiotensin II do phong tỏa hệ thống rennin-angiotensin-aldosterone. Rất hiếm

khi hạ huyết áp có thể nghiêm trọng đến mức nó có thể cho phép việc sử dụng dịch truyền tĩnh mạch và / hoặc thuốc vận mạch.

Lactose

Sản phẩm thuốc này chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp của không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp-lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng sản phẩm thuốc này.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Thuốc tác động trực tiếp lên hệ thống renin-angiotensin có thể gây ra bệnh tật cho thai nhi và trẻ sơ sinh và tử vong khi dùng cho phụ nữ mang thai. Đã xác định các báo cáo về độc tính của thai nhi và trẻ sơ sinh ở trẻ sinh ra từ những phụ nữ được điều trị bằng candesartan cilexetil trong khi mang thai. Vì candesartan cilexetil là một thành phần của Phacanzid 16/12,5, khi phát hiện có thai, nên ngừng sử dụng Phacanzid 16/12,5 càng sớm càng tốt.

Việc sử dụng các loại thuốc tác động trực tiếp lên hệ thống renin-angiotensin trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ có liên quan đến chấn thương của thai nhi và trẻ sơ sinh, bao gồm hạ huyết áp, hạ huyết áp sơ sinh, vô niệu, suy thận đảo ngược hoặc không hồi phục và tử vong. Chứng ít dịch ối cũng đã được báo cáo, có lẽ là do chức năng thận của thai nhi giảm; chứng ít dịch ối trong bối cảnh này có liên quan đến co rút chân tay của thai nhi, biến dạng sọ và sự phát triển phổi không đầy đủ. Sinh non, chậm phát triển trong tử cung và tắc ống động mạch cũng đã được báo cáo, mặc dù không rõ liệu những sự cố này là do tiếp xúc với thuốc.

Khi mang thai được chẩn đoán, điều trị bằng candesartan cilexetil / hydrochlorothiazide phải được dừng lại ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Hydrochlorothiazid

Kinh nghiệm về việc sử dụng hydrochlorothiazid trong thời kỳ mang thai còn hạn chế, đặc biệt trong ba tháng đầu của thai kỳ. Những nghiên cứu trên động vật chưa thật sự đầy đủ.

Hydrochlorothiazid đi qua được hàng rào nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng của hydrochlorothiazid, sử dụng thuốc trong tam cá nguyệt thứ 2 và thứ 3 có thể gây ra những ảnh hưởng cho bào thai và thai nhi như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu. Không nên sử dụng hydrochlorothiazid cho những bệnh nhân bị phù nề trong thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu qua nhau thai.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazid để điều trị tăng huyết áp cho phụ nữ mang thai trừ khi thật sự cần thiết và không thể điều trị bằng các trị liệu khác.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Người ta vẫn chưa có các báo cáo xác nhận candesartan có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, candesartan được bài tiết qua sữa của chuột cho con bú. Do có khả năng gây tác dụng phụ cho

trẻ bú mẹ, nên ngừng cho con bú nếu việc sử dụng candesartan cilexetil / hydrochlorothiazide được coi là cần thiết.

Hydrochlorothiazid

Một lượng nhỏ hydrochlorothiazid đi qua sữa mẹ. Liều cao thiazid làm tăng bài niệu có thể ức chế sự sản xuất sữa. Không nên sử dụng Phacanzid 16/12,5 trong thời kỳ cho con bú. Sử dụng liều Phacanzid 16/12,5 thấp nhất có thể khi chỉ định cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Phacanzid 16/12,5 ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe, vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc máy vận hành, cần lưu ý rằng chóng mặt hoặc mệt mỏi có thể xảy ra trong quá trình điều trị tăng huyết áp.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Cần thông báo với bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn các thuốc khác đang sử dụng hoặc sử dụng gần đây, kể cả các thuốc không kê đơn.

Những tương tác thuốc của Phacanzid 16/12,5:

Phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng phong tỏa kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn của các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân RAAS duy nhất

Những tương tác thuốc của Candesartan cilexetil

Không có tương tác thuốc đáng kể đã được báo cáo trong các nghiên cứu về candesartan cilexetil được dùng cùng với các thuốc khác như glyburide, nifedipine, digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide và thuốc tránh thai ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Do candesartan không được chuyển hóa đáng kể bởi hệ thống cytochrom P450 và ở nồng độ trị liệu không có tác dụng đối với enzyme P450, nên không thể tương tác với các thuốc ức chế hoặc chuyển hóa bởi các enzyme đó

Tác dụng hạ huyết áp của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm candesartan, có thể bị suy giảm bởi NSAID, bao gồm thuốc ức chế COX-2 và axit acetylsalicylic.

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển, sử dụng đồng thời AIIRAs và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp có thể và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận kém trước đó. Sự kết hợp nên được thực hiện một cách thận trọng, đặc biệt là ở những bệnh nhân lớn tuổi và những bệnh nhân bị suy giảm thể tích. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và nên cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó

Candesartan chỉ được bài tiết ở mức độ nhỏ bằng chuyển hóa ở gan (CYP2C9).

Các nghiên cứu tương tác được thực hiện cho đến nay cho thấy không có tác dụng của candesartan đối với khả năng chuyển hóa của CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu in vitro, sẽ không có tương tác nào xảy ra với vivo với các thuốc có sự trao đổi chất phụ thuộc vào cytochrom P450 isoenzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3E1.

Những tương tác thuốc của hydrochlorothiazid

Khi dùng các thuốc sau có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid: rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: tăng tiềm năng hạ huyết áp 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 tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.

Amin tăng huyết áp (thí dụ norepinephrin): có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngăn cản sử dụng.

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

Lithi: không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu, vì giảm thanh thải lithi và tăng độc tính của chất này.

Thuốc chống viêm không steroid: có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri liệu, và tác dụng hạ huyết áp của thiazid ở một số người bệnh. Vì vậy nếu dùng cùng, phải theo dõi để xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.

Quinidin: dễ gây xoắn đỉnh, làm rung thất gây tử vong.

Thiazid làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc chữa bệnh gút.

Thiazid làm tăng tác dụng của thuốc gây mê, glycosid, vitamin D.

Nhựa cholestyramin và 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, terfenatin, halofantrin, pimoziđ, và sotalol.

Allopurinol, tetracyclin: độc tính tăng khi dùng cùng thiazid.

Amantadin: Thiazid có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ của amantadin.

Methyldopa: Đã có những báo cáo thiếu máu tan huyết xảy ra khi dùng hydrochlorothiazid cùng methyldopa

Cyclosporin: Dùng đồng thời với hydrochlorothiazid có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu và biến chứng bệnh gút

Bổ sung kali hoặc muối thay thế có chứa kali (thuốc làm tăng lượng kali trong máu).

Các loại thuốc khác có thể dẫn đến tăng cường tác dụng hạ huyết áp như baclofen (một loại thuốc giảm co cứng), amifostin (được sử dụng trong điều trị ung thư) và một số loại thuốc chống loạn thần.

Thảo dược: cam thảo gây trữ 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 hơn.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Giống như tất cả các loại thuốc khác, Phacanzid 16/12,5 có thể có một số tác dụng phụ, mặc dù không phải xảy ra với tất cả mọi người.

Những tác dụng phụ quan sát thấy khi sử dụng Phacanzid 16/12,5: những tác dụng phụ này thường nhẹ và không cần ngưng điều trị.

Các tác dụng phụ là nhẹ và thoáng qua trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát với các liều candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazide khác nhau (candesartan cilexetil lên đến 32 mg và hydrochlorothiazide lên đến 25 mg). Tỷ lệ chung của các tác dụng phụ cho thấy không có mối liên hệ với tuổi tác hoặc giới tính. Tóm lại trong điều trị, tác dụng phụ với candesartan cilexetil / hydrochlorothiazide (2,3-3,3%) và giả dược (2,7- 4,3%).

Các tác dụng phụ lâm sàng, bất kể mối liên quan nào, với tỷ lệ mắc phải sau 8 tuần theo dõi > 1% trong khi điều trị với candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazide lên đến 16/12,5 mg trong các thử nghiệm kiểm soát giả dược mù đôi được trình bày trong bảng sau.

	Giả dược (n = 526), %	Candesartan cilexetil/ Hydrochlorothiazid (n=1025), %
Tim mạch		
Nhịp tim nhanh	0,8	1,1
Tiêu hóa		
Đau bụng	0,8	1,0
Buồn nôn	0,6	1,3
Cơ – xương		
Đau lưng	2,4	3,0
Hệ thần kinh		
Đau đầu	5,5	3,2
Chóng mặt	1,2	2,6
Hô hấp		
Nhiễm trùng đường hô hấp	1,4	2,5
Viêm phế quản	1,4	1,7
Viêm họng	1,0	1,0
Viêm xoang	1,6	1,7
Khác		
Các triệu chứng giống như cúm	1,6	2,1
Nhiễm trùng đường tiết niệu	0,4	1,4
Chấn thương	1,2	1,2
Mệt mỏi	0,8	1,1

Các tác dụng phụ lâm sàng sau đây xảy ra với tần suất 0,5% đến <1% không xảy ra ở nhóm giả dược: block nhĩ thất, nôn mửa.

Các tác dụng phụ lâm sàng, bất kể nguyên nhân nào, xảy ra ở $\geq 1\%$ bệnh nhân trong điều trị ngẫu nhiên 8 tuần với candesartan cilexetil / hydrochlorothiazide 32 / 12,5 mg và 32/25 mg trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi được trình bày trong bảng sau.

	Giả dược (n = 163), %	Candesartan cilexetil/ Hydrochlorothiazid (n=1873), %
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Rối loạn mỡ máu	0	2,8
Rối loạn hệ thần kinh		
Chóng mặt	0,6	2,8
Đau đầu	7,4	2,1
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		
Đau lưng	2,5	1,9
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh		
Viêm mũi họng	0	1,4
Viêm phế quản	1,2	1,0
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		
Ho	1,2	1,0
Rối loạn chung và toàn thân		
Mệt mỏi	2,5	1,0

Các tác dụng phụ thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$ người)

- Chóng mặt, suy nhược, nhức đầu, mệt mỏi, đau ngực, sưng mắt cá chân, bàn chân, chân tay hoặc cánh tay.

Các tác dụng phụ ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$ người)

- Đánh trống ngực, phát ban, chàm, chóng mặt, ho, khó tiêu, đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chuột rút và đau cơ, đau khớp, đau cánh tay và chân, đau lưng, khó cương cứng ở nam giới, tiểu ra máu.
- Một số thay đổi trong xét nghiệm máu xảy ra như: Tăng nồng độ chất béo trong máu, tăng ure hoặc acid uric máu, tăng creatinin, tăng hoặc giảm nồng độ kali máu, tăng nồng độ calci máu, tăng đường máu.

Các tác dụng phụ hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1000$ người)

- Cảm giác không khỏe, rối loạn ý thức, mày đay, suy thận cấp tính.
- Một số thay đổi trong xét nghiệm máu đã quan sát thấy như: tăng ure nitơ máu, giảm giá trị hemoglobin và hematocrit.

Những tác dụng phụ quan sát thấy khi sử dụng candesartan cilexetil hoặc hydrochlorothiazid:

Candesartan cilexetil:

- 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, $1/100 \leq ADR < 1/10$

- Suy thận: Tăng creatinin và tăng urê huyết.
- Tăng kali huyết.
- Giảm huyết áp.

Hiếm gặp, $ADR < 1/10\ 000$

- Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt.
- Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm natri huyết.
- Thần kinh: Nhức đầu.
- Tiêu hóa: Buồn nôn.
- Gan mật: Tăng enzym gan, viêm gan.
- Da: Phù mạch, phát ban, mẩn ngứa.
- Cơ xương: Đau cơ, khớp
- Thận: Suy thận.
- Điều trị suy tim: Liều dùng tới 32mg/ngày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

- Đối với điều trị tăng huyết áp, các ADR thường nhẹ, tự hết. Nếu phù mạch nặng gây cản trở đường hô hấp, cần dùng adrenalin, corticosteroid, kháng histamin...
- Đối với điều trị suy tim, cần ngừng thuốc. Hạ huyết áp: Cần truyền dịch

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.

Các tác dụng phụ thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$ người)

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

Các tác dụng phụ ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$ người)

- 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 clo huyết, hạ phosphat huyết.

Các tác dụng phụ hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1000$ người)

- Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt.
- Máu: giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết.
- Thần kinh: Dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.
- Da: Viêm mạch, ban, xuất huyết, hồng ban đa dạng, viêm da, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens – Johnson.
- Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật trong gan, viêm tụy.
- Hô hấp: Khó thở, viêm phổi, phù phổi (phản ứng phản vệ), suy hô hấp.
- Sinh dục, tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ, liệt dương.
- Mắt: Mờ mắt.
- Phản ứng tăng acid uric huyết, có thể khởi phát cơn bệnh gút tiềm tàng. Có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế khi dùng đồng thời với rượu, thuốc gây mê và thuốc an thần.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

- Mất nước và điện giải có thể gây hạ huyết áp, kiềm chuyển hóa, hạ kali huyết, natri huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bù lại lượng nước và điện giải đã mất.
- Người bệnh có bệnh mạch vành, bệnh tim thiếu máu cục bộ rất nhạy cảm với mất kali và có nguy cơ loạn nhịp. Nồng độ kali huyết thanh dưới 30 mEq/lít là có nguy cơ cao. Những người bệnh này nên kiểm tra rất cẩn thận về cân bằng điện giải và cần bù kali, khi điều trị với bất kỳ thuốc lợi tiểu nào. Sử dụng liều thấp thuốc lợi tiểu là rất quan trọng để hạn chế ADR này.
- Người bệnh đang điều trị digitalis có nguy cơ ngộ độc digitalis khi kali trong máu giảm. Cần phải bổ sung kali khi dùng các thuốc lợi tiểu, đặc biệt khi dùng thiazid liều cao, bệnh nhân có bệnh gan nặng.
- Người bệnh đang điều trị quinidin có nguy cơ loạn nhịp tim khi giảm kali huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bổ sung kali. Cũng cần thận trọng như vậy với những người bệnh đang điều trị với bất kỳ thuốc nào có ảnh hưởng tới tái phân cực tâm thất, ví dụ như phenothiazin và các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

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

12. Quá liều và cách xử trí

Quá liều:

Biểu hiện chính của quá liều candesartan cilexetil có khả năng là hạ huyết áp có triệu chứng và chóng mặt. Trong hai báo cáo trường hợp quá liều (160 mg và 432 mg candesartan cilexetil), sự phục hồi của bệnh nhân là không có kết quả.

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

Xử trí:

Không có thông tin cụ thể về điều trị quá liều với candesartan / hydrochlorothiazide. Các biện pháp sau đây, tuy nhiên, được đề xuất trong trường hợp quá liều.

Rửa dạ dày bằng than hoạt tính hoặc rửa không. Nếu hạ huyết áp có triệu chứng xảy ra, điều trị triệu chứng nên được đặt ra và theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Bệnh nhân nên được đặt nằm ngửa với hai chân nâng cao. Nếu điều này là không đủ, nên tăng thể tích huyết tương bằng cách truyền dung dịch muối đẳng trương. Cân bằng điện giải và axit huyết thanh nên được kiểm tra và điều chỉnh, nếu cần. Thuốc giao cảm có thể được dùng nếu các biện pháp nêu trên không đủ.

Candesartan có thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu. Người ta không biết mức độ hydrochlorothiazide được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

13. Đặc tính dược lực học:

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

Candesartan cilexetil:

ATC: C09C A06

Candesartan cilexetil là một tiền dược (pro-drug), khi uống được thủy phân ở đường tiêu hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính là candesartan. Candesartan gắn chọn lọc và tranh chấp với angiotensin II vào thụ thể AT ở các mô như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, nên ức chế tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II, do đó làm giãn mạch và giảm tiết aldosteron. Như vậy, tác dụng này không phụ thuộc vào các con đường của tổng hợp angiotensin II.

Candesartan không có tác dụng ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE: angiotensin converting enzym), là enzym xúc tác cho quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II và quá trình giáng hóa bradykinin. Vì vậy thuốc không ảnh hưởng đến đáp ứng đối với bradykinin. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát so sánh candesartan và các thuốc ức chế ACE, tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng candesartan cilexetil bị tác dụng không mong muốn như ho khan thấp hơn.

Candesartan không gắn hoặc phong bế các thụ thể hormon và các kênh ion khác giữ một vai trò quan trọng trong điều hòa tim mạch.

Phong bế thụ thể AT của angiotensin II làm ức chế điều hòa ngược âm tính của angiotensin II đối với tiết renin. Nhưng tăng hoạt tính renin trong huyết tương và tăng nồng độ angiotensin II trong tuần hoàn không vượt quá tác dụng của candesartan đối với huyết áp.

Ở người tăng huyết áp, candesartan làm giảm huyết áp kéo dài và không làm tăng tần số tim do phản xạ. Tác dụng giảm huyết áp của thuốc phụ thuộc vào liều dùng, nhưng tác dụng không tăng khi uống tới liều 16mg/lần/ngày. Thuốc không làm tụt huyết áp khi dùng liều đầu tiên và không tăng huyết áp trở lại nặng hơn khi ngừng thuốc. Thuốc thường bắt đầu tác dụng trong vòng 2 giờ. Khi dùng liên tục, huyết áp giảm tối đa thường thấy trong vòng 4 tuần.

Candesartan dùng với liều điều trị làm giảm đáng kể albumin niệu ở người đái tháo đường typ II kèm theo tăng huyết áp có albumin niệu vi lượng. Candesartan cũng làm giảm protein niệu ở người

có bệnh thận do các nguyên nhân khác. Đối với người tăng huyết áp có đái tháo đường typ II được điều trị 12 tuần với liều 8 - 16mg không thấy tác động đến glucose - huyết hoặc lipid - huyết.

Suy tim: Điều trị bằng candesartan đã làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nằm viện do suy tim ở người có suy thất trái. Lợi ích này chưa thấy ở người bệnh có phân suất tống máu còn duy trì (> 40% nghiên cứu CHARM - duy trì).

Tác dụng hữu ích của candesartan đối với tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nhập viện do suy tim đã thấy ở mọi lứa tuổi, giới tính và tính chất điều trị kết hợp. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu này chưa thể áp dụng cho loại suy tim độ IV theo phân loại NYHA do tỷ lệ nghiên cứu còn quá ít (3%).

Hydrochlorothiazid:

ATC: C03AA03

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

Hydrochlorothiazid có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên có lẽ do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến sự bài niệu natri. Sau đó trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ ion natri. Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid thể hiện chậm sau 1 - 2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh có thể thấy ngay sau vài giờ. Hydrochlorothiazid làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.

14. Đặc tính dược động học:

Candesartan cilexetil

Hấp thu: Sau khi uống, candesartan cilexetil được thủy phân ngay ở chỗ liên kết ester trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa để 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 và khoảng 14% khi dùng dưới dạng viên nén. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống viên nén từ 3 - 4 giờ. Với liều điều trị, nồng độ candesartan trong huyết tương tăng tuyến tính với liều dùng. Không có sự khác biệt về dược động học giữa hai giới tính. Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng có ý nghĩa bởi thức ăn.

Phân bố: Candesartan liên kết với protein huyết tương ở tỷ lệ rất cao (trên 99%). Thể tích phân bố biểu kiến của candesartan là 0,13 lít/kg. Candesartan không phân bố vào trong hồng cầu. Nghiên cứu trên chuột cho thấy thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não nhưng qua được nhau thai và phân bố vào thai.

Thải trừ: Candesartan được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận và mật, chỉ một phần nhỏ qua gan tạo thành chất chuyển hóa bất hoạt. Nửa đời thải trừ pha cuối của candesartan khoảng 9 giờ. Không có hiện tượng tích lũy sau khi dùng đa liều. Độ thanh thải toàn phần từ huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, trong đó độ thanh thải thận khoảng 0,19 ml/phút/kg. Candesartan thải trừ qua thận theo cả hai cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Sau khi uống candesartan cilexetil ghi dấu C, khoảng 33% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và 67% trong phân. Còn khi tiêm tĩnh mạch candesartan ghi dấu C, tỷ lệ trong nước tiểu và phân tương ứng khoảng 59% và 36%.

Trẻ em dưới 1 tuổi: chưa được nghiên cứu.

Trẻ em từ 1 tuổi đến 6 tuổi: 10 trẻ em cân nặng từ 10 đến <25 kg nhận được một liều duy nhất 0,2 mg / kg, ngưng uống. Không có sự tương quan giữa Cmax và AUC với tuổi hoặc trọng lượng. Không thu thập được dữ liệu độ thanh thải thận; do đó khả năng tương quan giữa độ thanh thải thận và cân nặng/ tuổi trong độ tuổi này là không xác định

Ở trẻ em từ 6 đến dưới 17 tuổi, 22 trẻ em nhận được một liều duy nhất 16 mg. Không có sự tương quan giữa Cmax và AUC với tuổi tác. Tuy nhiên trọng lượng có vẻ tương quan đáng kể với Cmax ($p = 0,012$) và AUC ($p = 0,011$). Không có dữ liệu độ thanh thải thận, đã được thu thập, do đó khả năng tương quan giữa độ thanh thải thận và trọng lượng / tuổi trong độ tuổi này là không rõ.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi): Nồng độ candesartan trong huyết tương ở người cao tuổi cao hơn người trẻ tuổi khi dùng liều giống nhau (nồng độ đỉnh cao hơn khoảng 50% và AUC cao hơn khoảng 80% so với người trẻ tuổi). Dược động học của candesartan diễn biến tuyến tính ở người cao tuổi. Candesartan và chất chuyển hóa không hoạt tính không tích lũy trong huyết thanh khi dùng liều ngày uống 1 lần, lặp lại nhiều ngày. Không cần điều chỉnh liều đầu tiên.

Suy thận: Ở người tăng huyết áp có suy thận, nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng cao. Sau khi uống nhiều liều, AUC và nồng độ đỉnh tăng khoảng gấp đôi ở người suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút/1,73 m²) so với người có chức năng thận bình thường. Candesartan không loại bỏ được bằng thẩm phân máu. Không cần điều chỉnh liều ban đầu.

Suy tim kèm suy thận: AUC cao hơn theo thứ tự là 36% và 65% so với tổn thương thận nhẹ và vừa. Nồng độ tối đa cao hơn theo thứ tự là 15% và 55% so với suy thận nhẹ và vừa. Suy gan nhẹ và vừa được so sánh với người khỏe sau khi uống 1 liều đơn 16mg candesartan: AUC tăng 30% ở người suy gan nhẹ và 145% ở người suy gan vừa. Nồng độ tối đa tăng 56% ở người suy gan nhẹ và 73% ở người suy gan vừa.

Suy tim: Dược động học ở người suy tim tương tự như ở người cao tuổi khỏe mạnh

Hydrochlorothiazid

Sau khi uống hydrochlorothiazid hấp thu tương đối nhanh, khoảng 65 – 75% liều sử dụng, tuy nhiên tỷ lệ này có thể giảm ở người suy tim. Thức ăn có thể làm giảm hấp thu của thuốc. Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu. 40 – 68% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thuốc

thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Nửa đời của hydrochlorothiazid khoảng 9,5 – 13 giờ, nhưng có thể kéo dài trong trường hợp suy thận nên cần điều chỉnh liều. Hydrochlorothiazid đi qua hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi.

Tác dụng lợi tiểu xuất hiện sau khi uống 2 giờ, đạt tối đa sau 4 giờ và kéo dài khoảng 12 giờ.

Tác dụng chống tăng huyết áp xảy ra chậm hơn tác dụng lợi tiểu nhiều và chỉ có thể đạt được tác dụng đầy đủ sau 2 tuần, ngay cả với liều tối ưu giữa 12,5 – 25mg/ ngày. Điều quan trọng cần biết là tác dụng chống tăng huyết áp của hydrochlorothiazid thường đạt được tối ưu ở liều 12,5mg. Các hướng dẫn điều trị và thử nghiệm lâm sàng hiện đại đều nhấn mạnh cần sử dụng liều thấp nhất và tối ưu, điều đó làm giảm được nguy cơ tác dụng có hại. Vấn đề quan trọng là phải chờ đủ thời gian để đánh giá sự đáp ứng của cơ thể đối với tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid, vì tác dụng trên sức cản ngoại vi cần phải có thời gian mới thể hiện rõ.

Dược động học cho nhóm người đặc biệt:

Candilartan Cilexetil

Ở người cao tuổi (trên 65 tuổi), cả C_{max} và AUC của candesartan đều tăng tương ứng khoảng 50% và 80% so với người trẻ tuổi

Tuy nhiên, đáp ứng huyết áp và tỷ lệ mắc các tác dụng phụ là tương tự nhau sau một liều candesartan / hydrochlorothiazide nhất định ở bệnh nhân trẻ và người già.

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình C_{max} và AUC của candesartan tăng trong khi dùng liều lặp lại lần lượt khoảng 50% và 70%, nhưng $t_{1/2}$ không thay 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%. $T_{1/2}$ của candesartan đã tăng gấp đôi ở bệnh nhân suy thận nặng. Dược động học ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo tương tự như ở bệnh nhân suy thận nặng.

Ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ đến trung bình, AUC của candesartan tăng 23%. Không cần điều chỉnh liều ban đầu ở những bệnh nhân này.

Hydrochlorothiazid:

$t_{1/2}$ của hydrochlorothiazide kéo dài ở bệnh nhân suy thận

15. Qui cách đóng gói

Hộp 03 vỉ x vỉ 10 viên nén bao phim (Alu-Alu), kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 05 vỉ x vỉ 10 viên nén bao phim (Alu-Alu), kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ x vỉ 10 viên nén bao phim (Alu-Alu), kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

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

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

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

17. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I – PHARBACO

160 TÔN ĐỨC THẮNG – ĐÔNG ĐA – HÀ NỘI

ĐT: 84-24-38454561; 024- 38454562 Fax: 024-38237460

SẢN XUẤT TẠI: THANH XUÂN - SÓC SƠN - HÀ NỘI