

Tờ hướng dẫn sử dụng



Rx
CANASIAN 8/16/32 MG

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên nén CANASIAN 8 MG chứa candesartan cilexetil 8 mg.

Mỗi viên nén CANASIAN 16 MG chứa candesartan cilexetil 16 mg.

Mỗi viên nén CANASIAN 32 MG chứa candesartan cilexetil 32 mg.

Thành phần tá dược:

Hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate, maize starch, diethylene glycol monoethyl ether, magnesium stearate, iron oxide red.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén hình tròn, màu hồng, một mặt có vạch ở giữa.

CHỈ ĐỊNH

Canasian được chỉ định cho:

- Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn.
- Điều trị tăng huyết áp vô căn ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến <18 tuổi.
- Điều trị bệnh nhân người lớn bị suy tim và suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tổng máu thất trái $\leq 40\%$) khi không dung nạp thuốc ức chế men chuyển Angiotensin (ACE) hoặc được dùng như liệu pháp bổ sung cho thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, mặc dù liệu pháp điều trị tối ưu là khi các chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid không được dung nạp (xem phần **Cách dùng, liều dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học**).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng điều trị tăng huyết áp vô căn

Liều khởi đầu được khuyến cáo và liều duy trì thông thường của Candesartan là 8 mg x 1 lần / ngày. Hầu hết tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 4 tuần. Ở một số bệnh nhân huyết áp không được kiểm soát đầy đủ, có thể tăng liều lên 16 mg x 1 lần / ngày và tối đa là 32 mg x 1 lần / ngày. Liều pháp nên được điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp.

Canasian cũng có thể được sử dụng cùng với các thuốc hạ huyết áp khác - (xem phần **Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học**). Kết hợp hydrochlorothiazide với các liều Canasian khác nhau đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Người già

Không cần điều chỉnh liều ban đầu ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy giảm thể tích nội mạch

Liều khởi đầu 4 mg có thể được cân nhắc ở những bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp, chẳng hạn như những bệnh nhân có thể bị suy giảm thể tích (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Bệnh nhân suy thận

Liều khởi đầu là 4 mg ở bệnh nhân suy thận, kể cả bệnh nhân đang thẩm tách máu. Liều nên được điều chỉnh theo đáp ứng. Có ít nghiên cứu thực nghiệm điều trị ở bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc giai đoạn cuối ($Cl_{creatinin} < 15$ ml / phút) (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Bệnh nhân suy gan

Liều khởi đầu 4 mg x 1 lần / ngày được khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Liều có thể được điều chỉnh tùy theo đáp ứng. Chống chỉ định Canasian ở bệnh nhân suy gan nặng và / hoặc ứ mật (xem phần **Chống chỉ định** và **Đặc tính dược động học**).

Bệnh nhân da đen

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan ít rõ rệt hơn ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không da đen. Do đó, so với bệnh nhân không da đen thì bệnh nhân da đen có thể sử dụng liều pháp điều trị đồng thời và tăng liều Canasian thường xuyên hơn để kiểm soát huyết áp (xem phần **Đặc tính dược lực học**).

Trẻ em

Trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến <18 tuổi:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 4 mg x 1 lần / ngày.

- Đối với bệnh nhân cân nặng < 50 kg: Ở những bệnh nhân huyết áp chưa được kiểm soát đầy đủ, có thể tăng liều lên tối đa 8 mg x 1 lần / ngày.
- Đối với bệnh nhân nặng ≥ 50 kg: Ở những bệnh nhân huyết áp chưa được kiểm soát đầy đủ, có thể tăng liều lên 8 mg x 1 lần / ngày và sau đó lên 16 mg x 1 lần / ngày nếu cần (xem phần **Đặc tính dược lực học**).

Liều trên 32 mg chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi.

Hầu hết tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 4 tuần.

Đối với trẻ em có khả năng suy giảm thể tích nội mạch (ví dụ, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những người bị suy giảm chức năng thận), nên bắt đầu điều trị Canasian dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và nên cân nhắc liều khởi đầu thấp hơn liều khởi đầu chung ở trên (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Canasian chưa được nghiên cứu ở trẻ em có độ lọc cầu thận dưới 30 ml / phút / $1,73m^2$ (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Trẻ em da đen

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan ít rõ rệt hơn ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không da đen (xem phần **Đặc tính dược lực học**).

Trẻ em dưới 1 tuổi đến < 6 tuổi

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em từ 1 đến < 6 tuổi. Dữ liệu hiện có sẵn được mô tả trong phần **Đặc tính dược lực học** nhưng không có liều khuyến cáo nào được đưa ra.

Chống chỉ định Canasian ở trẻ em dưới 1 tuổi (xem phần **Chống chỉ định**).

Liều dùng ở bệnh nhân suy tim

Liều khởi đầu thông thường được khuyến cáo của Candesartan là 4 mg x 1 lần / ngày. Tăng liều từ từ lên đến liều mục tiêu 32 mg x 1 lần / ngày (liều tối đa) hoặc liều dung nạp cao nhất, bằng cách tăng gấp đôi liều trong khoảng thời gian ít nhất là 2 tuần (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Đánh giá bệnh nhân suy tim phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận như theo dõi creatinin

và kali huyết thanh. Canasian có thể được sử dụng cùng với thuốc điều trị suy tim khác như thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và digitalis hoặc các sản phẩm kết hợp của những thuốc này. Canasian có thể được dùng đồng thời với thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, mặc dù liệu pháp điều trị tiêu chuẩn tối ưu là sử dụng thuốc này cho suy tim khi không dung nạp thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid. Không khuyến cáo sử dụng kết hợp Canasian với thuốc ức chế ACE, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (ví dụ spironolactone), chỉ nên xem xét sau khi đã đánh giá cẩn thận các lợi ích và rủi ro tiềm ẩn (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tác dụng không mong muốn của thuốc và Đặc tính dược lực học**).

Bệnh nhân đặc biệt

Không cần điều chỉnh liều ban đầu cho bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân suy giảm thể tích nội mạch hoặc suy thận hoặc suy gan nhẹ đến trung bình.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của Canasian ở trẻ em từ sơ sinh đến 18 tuổi chưa được xác định trong điều trị suy tim.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên uống Canasian một lần/ngày, có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng bởi thức ăn

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với candesartan cilexetil hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**).

Suy gan nặng và / hoặc ú mật.

Trẻ em dưới 1 tuổi.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời Candesartan với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ ml / phút / } 1,73\text{m}^2$) (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học**).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó không khuyến cáo sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren để tránh phong bế kép RAAS (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học**).

Nếu điều trị phong bế kép được coi là hoàn toàn cần thiết, điều này chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp. Thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời cho bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Suy thận

Cũng như các thuốc khác ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, những thay đổi trong chức năng thận có thể được dự đoán trước ở những bệnh nhân mắc căn được điều trị bằng candesartan.

Khi dùng Candesartan cho bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh. Có ít nghiên cứu thực nghiệm điều trị ở bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc giai đoạn cuối ($Cl_{\text{creatinin}} < 15 \text{ ml / phút}$). Ở những bệnh nhân này, candesartan nên xác định liều cẩn thận và theo dõi huyết áp kỹ lưỡng.

Đánh giá bệnh nhân suy tim nên bao gồm đánh giá định kỳ chức năng thận, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi từ 75 tuổi trở lên và bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Trong quá trình xác định liều candesartan, nên theo dõi creatinin và kali huyết thanh. Các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy tim không bao gồm bệnh nhân có creatinin huyết thanh $> 265 \mu\text{mol / l}$ ($> 3 \text{ mg / dl}$).

Sử dụng cho bệnh nhi kể cả bệnh nhân suy thận

Canasian chưa được nghiên cứu ở trẻ em có độ lọc cầu thận dưới $30 \text{ ml / phút / } 1,73\text{m}^2$ (xem phần **Cách dùng, liều dùng**).

Điều trị đồng thời với thuốc ức chế ACE trong suy tim

Nguy cơ xảy ra phản ứng có hại, đặc biệt là hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp), có thể tăng lên khi Canasian được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế ACE (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Kết hợp bộ ba thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid và candesartan cilexetil cũng không được khuyến cáo. Việc sử dụng các phối hợp này nên dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời cho bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Thăm phân máu

Trong quá trình lọc máu, huyết áp có thể đặc biệt nhạy cảm với sự phong bế thụ thể AT1 do giảm thể tích huyết tương và hoạt hóa hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Vì vậy, ở bệnh nhân thăm phân máu thì Candesartan nên được xác định liều cẩn thận và theo dõi kỹ lưỡng huyết áp.

Hẹp động mạch thận

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

Ghép thận

Không có nghiên cứu thực nghiệm về việc sử dụng Canasian ở những bệnh nhân được ghép thận trong thời gian gần.

Hạ huyết áp

Hạ huyết áp có thể xảy ra khi điều trị với Canasian ở bệnh nhân suy tim. Nó cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân tăng huyết áp có suy giảm thể tích nội mạch như những người dùng thuốc lợi tiểu liều cao. Cẩn thận trọng khi bắt đầu điều trị và cố gắng điều chỉnh tình trạng giảm thể tích tuần hoàn.

Đối với trẻ em có thể bị suy giảm thể tích nội mạch (ví dụ bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những trẻ bị suy giảm chức năng thận), nên bắt đầu điều trị bằng candesartan dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và nên cân nhắc liều khởi đầu thấp hơn (xem phần **Cách dùng, liều dùng**).

Gây mê và phẫu thuật

Hạ huyết áp có thể xảy ra khi gây mê và phẫu thuật ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng angiotensin II do chẹn hệ thống renin-angiotensin. Rất hiếm khi hạ huyết áp có thể nghiêm trọng đến mức có thể phải sử dụng dịch truyền tĩnh mạch và / hoặc thuốc vận mạch.

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá (bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn).

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

Cường aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân cường aldosteron nguyên phát nói chung sẽ không đáp ứng với các sản phẩm thuốc hạ huyết áp tác động thông qua ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Vì vậy, việc sử dụng candesartan không được khuyến cáo.

Tăng kali máu

Sử dụng đồng thời Canasian với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chất bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các sản phẩm thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali (ví dụ: heparin) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp. Việc theo dõi kali nên được thực hiện khi thích hợp.

Ở bệnh nhân suy tim được điều trị bằng Canasian, tăng kali huyết có thể xảy ra. Khuyến cáo theo dõi định kỳ kali huyết thanh. Không khuyến cáo kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (ví dụ spironolactone) với Canasian và chỉ nên cân nhắc sau khi đã đánh giá cẩn thận về lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn.

Chung

Ở những bệnh nhân có trương lực mạch và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm cả hẹp động mạch thận), khi sử dụng các sản phẩm thuốc khác điều trị cho hạ huyết áp cấp tính, tăng thiếu máu cục bộ, thiếu niệu hoặc hiểm hơn là suy thận cấp tính. Không loại trừ khả năng các thuốc AIIRA cũng có tác dụng tương tự. Vì với bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào, nếu sử dụng giảm huyết áp quá mức ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não do thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Các sản phẩm thuốc khác có đặc tính hạ huyết áp, được kê đơn để hạ huyết áp hay được kê cho những chỉ định khác, thì đều có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của candesartan.

Canasian có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về thiếu hụt men lactase không dung nạp galactose hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Phụ nữ có thai

AIIRA không nên được bắt đầu trong thời kỳ mang thai. Trừ khi liệu pháp AIIRA tiếp tục được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được thay đổi sang phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế đã được chứng minh là an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng ngay việc điều trị bằng AIIRA, và nên bắt đầu liệu pháp thay thế nếu thích hợp (xem phần **Chống chỉ định và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**).

Chống chỉ định và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Khả năng mang thai ở những bệnh nhân sau khi bắt đầu kinh nguyệt nên được đánh giá một cách thường xuyên. Cần cung cấp thông tin thích hợp và / hoặc hành động để ngăn ngừa nguy cơ phơi nhiễm khi mang thai (xem phần **Chống chỉ định và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Việc sử dụng AIIRA không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Chống chỉ định sử dụng AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng

cuối của thai kỳ (xem phần **Chống chỉ định** và **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ nguy cơ gia tăng nhỏ. Khi không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ với AIIRA thì những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Nếu liệu pháp AIIRA không được coi là cần thiết thì bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên đổi sang liệu pháp điều trị hạ huyết áp thay thế đã được chứng minh an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRA ngay lập tức và nên bắt đầu liệu pháp thay thế, nếu thích hợp.

Sử dụng liệu pháp AIIRA trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ đã gây nhiễm độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ) và trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

Nếu phơi nhiễm với AIIRA đã xảy ra từ ba tháng thứ hai của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng AIIRA nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp (xem phần **Chống chỉ định** và **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Phụ nữ cho con bú

Vì không có thông tin về việc sử dụng Canasian trong thời kỳ cho con bú, nên không khuyến cáo sử dụng Canasian và nên ưu tiên sử dụng phương pháp điều trị thay thế đã được chứng minh an toàn hơn trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt là khi đang nuôi con sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng của candesartan đối với khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng đôi khi chóng mặt hoặc mệt mỏi có thể xảy ra trong khi điều trị với candesartan.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các nghiên cứu dược động học lâm sàng đã chỉ ra không có tương tác dược động học đáng kể nào về mặt lâm sàng giữa candesartan với hydrochlorothiazide, warfarin, digoxin, thuốc tránh thai (ethinylestradiol / levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine và enalapril.

Nên theo dõi nồng độ kali huyết thanh khi sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các sản phẩm thuốc khác (ví dụ: heparin) vì điều này có thể làm tăng nồng độ kali (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Sự gia tăng có thể phục hồi nồng độ lithium huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế ACE. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với các AIIRA. Không khuyến cáo sử dụng candesartan với lithium. Nếu cần thiết phải kết hợp, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh.

Khi AIIRA được sử dụng đồng thời với thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (tức là chất ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (> 3 g / ngày) và NSAID không chọn lọc), có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp.

Cũng như với thuốc ức chế ACE, việc sử dụng đồng thời AIIRA và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ xấu đi của chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận kém từ trước. Sự kết hợp nên được sử dụng một cách thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và nên theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc phong bế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone

(RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tăng cao hơn tần suất các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân RAAS đơn lẻ (xem phần **Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và **Đặc tính dược lực học**).

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Điều trị tăng huyết áp

Có phản ứng có hại nhẹ và thoáng qua trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng. Nhìn chung các tác dụng không mong muốn không có mối liên quan với liều lượng hoặc tuổi tác. Việc kết thúc điều trị do các tác dụng phụ thì giống nhau với candesartan cilexetil (3,1%) và giả dược (3,2%).

Trong một phân tích gộp dữ liệu thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân cao huyết áp, phản ứng có hại với candesartan cilexetil được xác định dựa trên tỷ lệ mắc phải các tác dụng không mong muốn của candesartan cilexetil cao hơn ít nhất 1% so với tỷ lệ mắc phải ở giả dược. Theo định nghĩa này, các phản ứng có hại được báo cáo phổ biến nhất là hoa mắt / chóng mặt, nhức đầu và nhiễm trùng đường hô hấp.

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng và thực tế sau khi lưu hành thị trường.

Các tần suất được quy ước như sau: rất hay gặp ($\geq 1/10$), hay gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$) và không được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng phụ không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Hay gặp	Nhiễm trùng đường hô hấp
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hiếm gặp	Tăng kali máu, hạ natri máu
Rối loạn hệ thần kinh	Hay gặp	Hoa mắt / chóng mặt, nhức đầu
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất.	Rất hiếm gặp	Ho
Rối loạn tiêu hoá	Rất hiếm gặp	Buồn nôn
	Không được biết	Bệnh tiêu chảy
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp	Tăng men gan, chức năng gan bất thường hoặc viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm gặp	Phù mạch, phát ban, mày đay, ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất hiếm gặp	Đau lưng, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm gặp	Suy thận, bao gồm suy thận ở những bệnh nhân mắc sẵn (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

Phát hiện trong phòng thí nghiệm

Nhìn chung, không có ảnh hưởng quan trọng nào về mặt lâm sàng của viên nén candesartan liên quan đến các biến số thường quy trong phòng thí nghiệm. Đối với các chất ức chế khác của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, lượng hemoglobin giảm nhỏ đã được thấy. Thường không cần theo dõi hằng ngày các biến số trong phòng thí nghiệm đối với bệnh nhân đang điều trị Canasian. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy thận, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh.

Trẻ em

Tính an toàn của candesartan cilexetil đã được theo dõi ở 255 trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng huyết áp, từ 6 đến <18 tuổi, trong một nghiên cứu tác dụng lâm sàng kéo dài 4 tuần và một nghiên cứu nhấm mở kéo dài 1 năm (xem phần **Đặc tính dược lực học**). Gần như ở tất cả các hệ cơ quan khác nhau, tần suất các tác dụng phụ ở trẻ em nằm trong phạm vi hay gặp / ít gặp. Mặc dù tính chất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn tương tự như ở người lớn (xem bảng trên) nhưng tần suất của tất cả các tác dụng không mong muốn cao hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên, đặc biệt là:

- Nhức đầu, chóng mặt và nhiễm trùng đường hô hấp trên “rất hay gặp” (tức là $\geq 1 / 10$) ở trẻ em và hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$) ở người lớn.
- Ho “rất hay gặp” (nghĩa là $> 1/10$) ở trẻ em và rất hiếm gặp ($< 1 / 10.000$) ở người lớn.
- Phát ban “hay gặp” (nghĩa là $\geq 1 / 100$ đến $< 1/10$) ở trẻ em và “rất hiếm gặp” ($< 1 / 10.000$) ở người lớn.
- Tăng kali máu, hạ natri máu và bất thường chức năng gan là ít gặp ($\geq 1 / 1.000$ đến $< 1/100$) ở trẻ em và rất hiếm gặp ($< 1 / 10.000$) ở người lớn.
- Rối loạn nhịp tim xoang, viêm mũi họng, nhiệt miệng là “hay gặp” (nghĩa là $\geq 1 / 100$ đến $< 1/10$) và đau hầu họng là “rất hay gặp” (tức là $\geq 1 / 10$) ở trẻ em; nhưng không có trường hợp nào được báo cáo ở người lớn. Tuy nhiên đây là những bệnh tạm thời và phổ biến ở trẻ em.

Hồ sơ an toàn tổng thể của candesartan cilexetil ở bệnh nhi không khác biệt đáng kể so với hồ sơ an toàn ở người lớn

Điều trị suy tim

Dữ liệu về nghiên cứu thực nghiệm tác dụng phụ của viên nén candesartan ở người lớn bị suy tim bao gồm dược lý của thuốc và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân. Trong chương trình lâm sàng CHARM, so sánh viên nén candesartan liều lên đến 32 mg (n = 3,803) với giả dược (n = 3,796), 21,0% nhóm candesartan cilexetil và 16,1% nhóm giả dược ngừng điều trị vì các tác dụng phụ. Các phản ứng phụ thường được báo cáo là tăng kali huyết, hạ huyết áp và suy thận. Những biến cố này hay gặp hơn ở bệnh nhân trên 70 tuổi, bệnh nhân tiểu đường hoặc những đối tượng đã sử dụng các sản phẩm thuốc khác có ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, đặc biệt là chất ức chế ACE và / hoặc spironolactone.

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng và thực tế sau khi lưu hành thị trường.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng phụ không mong muốn
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Rất hiếm	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hay gặp	Tăng kali máu
	Rất hiếm	Hạ natri máu
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hiếm	Chóng mặt, nhức đầu

Rối loạn mạch máu	Hay gặp	Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất hiếm	Ho
Rối loạn tiêu hoá	Rất hiếm	Buồn nôn
	Không được biết	Bệnh tiêu chảy
Rối loạn gan mật	Rất hiếm	Tăng men gan, chức năng gan bất thường hoặc viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm	Phù mạch, phát ban, mày đay, ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất hiếm	Đau lưng, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Hay gặp	Suy thận, bao gồm suy thận ở những bệnh nhân mãn cảm (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

Phát hiện trong phòng thí nghiệm

Tăng kali máu và suy thận thường gặp ở những bệnh nhân suy tim được điều trị bằng viên nén candesartan. Nên theo dõi định kỳ creatinin và kali huyết thanh (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng

Dựa trên những nghiên cứu về mặt dược lý, biểu hiện chính của quá liều có thể là triệu chứng hạ huyết áp và chóng mặt. Trong trường hợp cá nhân, báo cáo về quá liều (lên đến 672 mg candesartan cilexetil) ở người lớn thì sự phục hồi của bệnh nhân là bình thường.

Cách xử trí

Nếu xảy ra hạ huyết áp có triệu chứng, nên điều trị triệu chứng 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, ví dụ, dung dịch muối đẳng trương. Các sản phẩm thuốc hỗ trợ giao cảm có thể được sử dụng nếu các biện pháp nêu trên không đủ.

Thăm phân máu không thể loại bỏ candesartan.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý:

Chất đối kháng thụ thể Angiotensin II

Mã ATC: C09CA06

Cơ chế tác dụng

Angiotensin II là hormon có tác dụng vận mạch chính của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone và có vai trò trong sinh lý bệnh của tăng huyết áp, suy tim và các rối loạn tim mạch khác. Nó cũng có một vai trò trong sinh bệnh học của sự phì đại và tổn thương cơ quan cuối. Các tác dụng sinh lý chính của angiotensin II, chẳng hạn như co mạch, kích thích aldosterone, điều hòa cân bằng nội môi của muối và nước và kích thích tăng trưởng tế bào, được điều hoà thông qua thụ thể loại 1 (AT₁).

Tác dụng dược lực học

Candesartan cilexetil là một tiền chất thích hợp để sử dụng đường uống. Nó nhanh chóng được chuyển đổi thành chất hoạt động là candesartan, bằng cách 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 chặt chẽ và tách chậm

khởi thụ thể. Nó không có hoạt động chủ vận.

Candesartan không ức chế ACE, ACE là chất chuyển đổi angiotensin I thành angiotensin II và phân hủy bradykinin. Không có ảnh hưởng trên ACE và không làm tăng hiệu lực của bradykinin hoặc cơ chất P. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh candesartan với các chất ức chế ACE, tỷ lệ ho thấp hơn ở những bệnh nhân dùng candesartan cilexetil. Candesartan không gắn kết hoặc chen các thụ thể hormone hoặc kênh ion khác được biết là quan trọng trong điều hòa tim mạch. Sự đối kháng của các thụ thể angiotensin II (AT1) dẫn đến việc tăng nồng độ renin, angiotensin I và angiotensin II trong huyết tương có liên quan đến liều lượng, và giảm nồng độ aldosterone trong huyết tương.

An toàn và hiệu quả trên lâm sàng

Tăng huyết áp

Trong bệnh tăng huyết áp, candesartan gây giảm huyết áp động mạch phụ thuộc vào liều, kéo dài. Tác dụng hạ huyết áp là do giảm sức cản mạch máu ngoại biên toàn thân, không có phản xạ tăng nhịp tim. Không có dấu hiệu về việc hạ huyết áp liều đầu tiên nghiêm trọng hoặc quá mức hoặc hiện tượng hồi ứng sau khi ngừng điều trị.

Sau khi dùng một liều đơn candesartan cilexetil, thường bắt đầu có tác dụng hạ huyết áp trong vòng 2 giờ. Với điều trị liên tục, hầu hết bất kỳ liều nào được dùng để giảm huyết áp cũng thường đạt được trong vòng bốn tuần và tiếp tục duy trì trong suốt thời gian điều trị lâu dài. Theo một phân tích tổng hợp, tác dụng tăng thêm trung bình của việc tăng liều từ 16 mg lên 32 mg một lần mỗi ngày là nhỏ. Tính đến sự thay đổi giữa các cá thể, một số bệnh nhân có thể có tác dụng lớn hơn mức trung bình. Candesartan cilexetil một lần mỗi ngày giúp giảm huyết áp hiệu quả và êm dịu trong 24 giờ, có ít sự khác biệt giữa tác dụng tối đa và tối thiểu trong khoảng liều dùng. Tác dụng hạ huyết áp và khả năng dung nạp của candesartan và losartan được so sánh trong hai nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên trên tổng số 1.268 bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Mức giảm huyết áp thấp nhất (âm thu / tâm trương) là 13,1 / 10,5 mmHg với candesartan cilexetil 32 mg x 1 lần / ngày và 10,0 / 8,7 mmHg với losartan kali 100 mg x 1 lần / ngày (chênh lệch giảm huyết áp 3,1 / 1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Khi dùng candesartan cilexetil cùng với hydrochlorothiazide, tác dụng giảm huyết áp được tăng lên. Tác dụng hạ huyết áp cũng tăng lên khi kết hợp candesartan cilexetil với amlodipine hoặc felodipine.

Các sản phẩm thuốc phong bế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone có tác dụng hạ huyết áp ít rõ rệt hơn ở bệnh nhân da đen (thường là dân số có nồng độ renin thấp) so với bệnh nhân không da đen. Điều này tương tự với candesartan. Trong một thử nghiệm nghiên cứu lâm sàng nhân mở trên 5.156 bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm trương, việc giảm huyết áp khi điều trị bằng candesartan ở người da đen ít hơn đáng kể so với bệnh nhân không da đen (14,4 / 10,3 mmHg so với 19,0 / 12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartan làm tăng lưu lượng máu qua thận và không ảnh hưởng hoặc làm tăng mức lọc cầu thận trong khi sức cản mạch thận và phần số lọc của cầu thận bị giảm. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 3 tháng trên bệnh nhân tăng huyết áp kèm theo đái tháo đường type 2 và có microalbumin niệu, điều trị hạ huyết áp với candesartan cilexetil làm giảm bài tiết albumin qua nước tiểu (tỷ lệ albumin / creatinin, trung bình 30%, KTC 95% 15-42%). Hiện không có dữ liệu về ảnh hưởng của candesartan đối với sự tiến triển của bệnh thận do đái tháo đường.

Tác dụng của candesartan cilexetil 8-16 mg (liều trung bình 12 mg), một lần mỗi ngày, trên bệnh tật và tử vong tim mạch đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với 4.937 bệnh nhân cao tuổi (70-89 tuổi; 21% từ 80 tuổi trở lên) với tăng huyết áp nhẹ đến trung bình được theo dõi trong thời gian trung bình là 3,7 năm (Nghiên cứu về khả năng nhận thức và tiến triển của bệnh ở người cao tuổi). Bệnh nhân được dùng candesartan cilexetil hoặc giả dược với thêm điều trị tăng huyết áp khác nếu cần thiết. Huyết áp giảm từ 166/90 xuống 145/80 mmHg ở nhóm candesartan, và từ 167/90 xuống 149/82 mmHg ở nhóm chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ tiêu chính, các biến

cổ tim mạch chính (tử vong do tim mạch, đột quỵ không tử vong và nhồi máu cơ tim không tử vong). Có 26,7 biến cố trên 1000 bệnh nhân ở nhóm candesartan so với 30,0 biến cố trên 1000 bệnh nhân ở nhóm chứng (nguy cơ tương đối 0,89; KTC 95% 0,75 đến 1,06; $p = 0,19$).

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên lớn có đối chứng (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) đã kiểm tra việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE với thuốc chặn thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu được thực hiện trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc mạch máu não, hoặc bệnh đái tháo đường type 2 kèm theo bằng chứng về tổn thương cơ quan nội tạng. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận đái tháo đường.

Các nghiên cứu này cho thấy không có tác dụng có lợi có ý nghĩa trên tử vong và các vấn đề về thận và / hoặc tim mạch, trong khi đó tăng nguy cơ tăng kali huyết, chấn thương thận cấp tính và / hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu. Do các đặc tính dược lực học tương tự của chúng nên những kết quả này cũng tương ứng với các thuốc ức chế ACE khác và với thuốc chặn thụ thể angiotensin II.

Do đó không nên dùng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc chặn thụ thể angiotensin II cho bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc thêm aliskiren vào liệu pháp tiêu chuẩn của thuốc ức chế ACE hoặc thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận mãn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu đã bị kết thúc sớm vì nguy cơ gia tăng các kết quả bất lợi. Số lượng tử vong tim mạch và đột quỵ đều xảy ra ở nhóm aliskiren nhiều hơn so với nhóm giả dược, bên cạnh đó các biến cố bất lợi và các tác dụng phụ nghiêm trọng (tăng kali huyết, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) đã được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

Tăng huyết áp ở trẻ em

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan được đánh giá ở trẻ tăng huyết áp từ 1 đến < 6 tuổi và 6 đến < 17 tuổi trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, trong 4 tuần với liều lượng khác nhau.

Ở trẻ em từ 1 đến < 6 tuổi, 93 bệnh nhân, 74% trong số đó bị bệnh thận, được ngẫu nhiên nhận liệu uống hỗn dịch candesartan cilexetil 0,05; 0,20 hoặc 0,40 mg / kg một lần mỗi ngày. Phương pháp phân tích cơ bản là độ dốc của sự thay đổi huyết áp tâm thu (SBP) như một hàm của liều lượng. SBP và huyết áp tâm trương (DBP) giảm đi khoảng 6,0 / 5,2 đến 12,0 / 11,1 mmHg so với ban đầu khi dùng ba liều candesartan cilexetil. Tuy nhiên, vì không có nhóm giả dược, mức độ thực sự của tác động lên huyết áp vẫn chưa chắc chắn, điều này khiến cho việc đánh giá kết luận về cân bằng giữa lợi ích - nguy cơ gặp khó khăn ở nhóm tuổi này.

Ở trẻ em từ 6 đến < 17 tuổi, 240 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược hoặc liều thấp, trung bình hoặc cao của candesartan cilexetil theo tỷ lệ 1: 2: 2: 2. Đối với trẻ em nặng < 50 kg, liều của candesartan cilexetil là 2, 8, hoặc 16 mg một lần mỗi ngày. Ở trẻ em nặng > 50 kg, liều candesartan cilexetil là 4, 16 hoặc 32 mg một lần mỗi ngày. Candesartan ở liều gộp làm huyết áp tâm thu đo lúc ngồi (SiSBP) giảm đi 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) và huyết áp tâm trương đo lúc ngồi (SiDBP) giảm đi 6,6 mmHg ($P = 0,0029$) so với đường nền. Ở nhóm giả dược, cũng có mức giảm 3,7 mmHg đối với SiSBP ($p = 0,0074$) và 1,80 mmHg đối với SiDBP ($p = 0,0992$) so với ban đầu. Mặc dù tác dụng của giả dược lớn nhưng tất cả các liều candesartan riêng lẻ (và tất cả các liều gộp lại) đều vượt trội hơn đáng kể so với giả dược. Đáp ứng tối đa trong việc giảm huyết áp ở trẻ em dưới và trên 50 kg đạt được tương ứng ở liều 8mg và 16mg, và hiệu quả ổn định sau thời điểm đó. Trong số những người đăng ký, 47% là bệnh nhân da đen và 29% là nữ; tuổi trung bình $\pm$ SD (độ lệch chuẩn) là 12,9 $\pm$ 2,6 tuổi.

Ở trẻ em từ 6 đến < 17 tuổi, điều trị huyết áp có xu hướng ít hiệu quả hơn ở bệnh nhân da đen so với

bệnh nhân không da đen.

Suy tim

Điều trị bằng candesartan cilexetil làm giảm tỷ lệ tử vong, giảm nhập viện do suy tim và cải thiện các triệu chứng ở bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thu thất trái như được trình bày trong nghiên cứu Candesartan trong Suy tim - Đánh giá giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật (CHARM).

Chương trình nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược này ở bệnh nhân suy tim mãn tính (CHF) có phân độ suy tim theo chức năng theo Hội tim mạch New York (NYHA) từ độ II đến IV bao gồm ba nghiên cứu riêng biệt: CHARM-Alternative (n = 2.028) ở những bệnh nhân có LVEF $\leq$ 40% không được điều trị bằng chất ức chế ACE do không dung nạp (chủ yếu ho, 72%), CHARM-Added (n = 2,548) ở bệnh nhân LVEF $\leq$ 40% và được điều trị bằng thuốc ức chế ACE và CHARM-Preserved (n = 3,023) ở bệnh nhân LVEF $>$ 40%. Bệnh nhân đang điều trị CHF tối ưu lúc ban đầu được chọn ngẫu nhiên để dùng giả dược hoặc candesartan cilexetil (được điều chỉnh từ 4 mg hoặc 8 mg x 1 lần / ngày đến 32 mg x 1 lần / ngày hoặc liều dung nạp cao nhất, liều trung bình 24 mg) và theo dõi trung bình là 37,7 tháng. Sau 6 tháng điều trị, 63% bệnh nhân vẫn dùng candesartan cilexetil (89%) ở liều mục tiêu là 32 mg.

Trong CHARM-Alternative, chỉ tiêu đánh giá phối hợp của tử vong do tim mạch hoặc lần nhập viện đầu tiên do CHF giảm đáng kể ở candesartan so với giả dược, tỷ lệ nguy cơ (HR) 0,77 (KTC 95%: 0,67 đến 0,89; p < 0,001). Điều này tương ứng với mức giảm rủi ro tương đối là 23%. Ở bệnh nhân candesartan, 33,0% (KTC 95%: 30,1 đến 36,0) và bệnh nhân giả dược 40,0% (KTC 95%: 37,0 đến 43,1) có chỉ tiêu lâm sàng này, chênh lệch tuyệt đối 7,0% (KTC 95%: 11,2 đến 2,8). Mười bốn bệnh nhân cần được điều trị trong suốt thời gian nghiên cứu để ngăn chặn một bệnh nhân tử vong do biến cố tim mạch hoặc phải nhập viện để điều trị suy tim. Chỉ tiêu đánh giá phối hợp của tử vong do mọi nguyên nhân hoặc lần đầu tiên nhập viện CHF cũng giảm đáng kể với candesartan, HR 0,80 (KTC 95%: 0,70 đến 0,92, p = 0,001). Ở bệnh nhân candesartan, 36,6% (KTC 95%: 33,7 đến 39,7) và bệnh nhân giả dược 42,7% (KTC 95%: 39,6 đến 45,8) có chỉ tiêu lâm sàng này, chênh lệch tuyệt đối 6,0% (KTC 95%: 10,3 đến 1,8). Cả thành phần tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh (nhập viện CHF) của các tiêu chí đánh giá phối hợp này đều góp phần cho thấy tác dụng có lợi của candesartan. Điều trị bằng candesartan cilexetil dẫn đến cải thiện phân độ suy tim theo chức năng của NYHA (p = 0,008).

Trong CHARM-Added, chỉ tiêu đánh giá phối hợp của tỷ lệ tử vong do tim mạch hoặc lần nhập viện đầu tiên do CHF giảm đáng kể ở candesartan so với giả dược, HR 0,85 (KTC 95%: 0,75 đến 0,96; p = 0,011). Điều này tương ứng với mức giảm rủi ro tương đối là 15%. Ở bệnh nhân candesartan, 37,9% (KTC 95%: 35,2 đến 40,6) và bệnh nhân giả dược 42,3% (KTC 95%: 39,6 đến 45,1) có chỉ tiêu lâm sàng này, chênh lệch tuyệt đối 4,4% (KTC 95%: 8,2 đến 0,6). Hai mươi ba bệnh nhân cần được điều trị trong suốt thời gian nghiên cứu để ngăn ngừa một bệnh nhân tử vong do biến cố tim mạch hoặc phải nhập viện để điều trị suy tim. Chỉ tiêu đánh giá phối hợp của tử vong do mọi nguyên nhân hoặc lần nhập viện đầu tiên do CHF cũng giảm đáng kể với candesartan, HR 0,87 (KTC 95%: 0,78 đến 0,98, p = 0,021). Ở bệnh nhân candesartan, 42,2% (KTC 95%: 39,5 đến 45,0) và ở bệnh nhân giả dược 46,1% (KTC 95%: 43,4 đến 48,9) có chỉ tiêu lâm sàng này, chênh lệch tuyệt đối 3,9% (KTC 95%: 7,8 đến 0,1). Cả thành phần tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh của các chỉ tiêu đánh giá phối hợp này đều góp phần cho thấy tác dụng có lợi của candesartan. Điều trị bằng candesartan cilexetil dẫn đến cải thiện phân độ suy tim theo chức năng của NYHA (p = 0,020).

Trong CHARM-Preserved, ở chỉ tiêu đánh giá phối hợp, sự giảm của tỷ lệ tử vong do tim mạch hoặc lần nhập viện CHF đầu tiên, HR 0,89 (KTC 95%: 0,77 đến 1,03, p = 0,118) không có ý nghĩa thống kê.

Tử vong do mọi nguyên nhân đã không có ý nghĩa thống kê khi được khảo sát riêng rẽ cho từng nghiên cứu trong ba nghiên cứu CHARM. Tuy nhiên, tử vong do mọi nguyên nhân cũng được đánh giá trong các dân số gộp lại thì CHARM-Alternative và CHARM-Added, HR 0,88 (KTC 95%: 0,79 đến 0,98, p = 0,018) và cả ba nghiên cứu, HR 0,91 (KTC 95%: 0,83 đến 1,00, p = 0,055).

Các tác dụng có lợi của candesartan là không phân biệt tuổi tác, giới tính và thuốc dùng đồng thời. Candesartan cũng có hiệu quả ở những bệnh nhân dùng đồng thời cả thuốc chẹn beta và thuốc ức chế ACE, và lợi ích đã đạt được cho dù bệnh nhân có dùng thuốc ức chế ACE ở liều mục tiêu theo khuyến cáo của hướng dẫn điều trị hay không.

Ở những bệnh nhân bị CHF và suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tổng máu thất trái, $LVEF \leq 40\%$), candesartan làm giảm sức cản mạch máu toàn thân và áp lực mao mạch phổi bít, tăng hoạt tính renin huyết tương và nồng độ angiotensin II, và giảm nồng độ aldosterone.

DẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu và phân bố

Sau khi uống, candesartan cilexetil được chuyển đổi thành hoạt chất candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan là khoảng 40% sau khi uống dung dịch candesartan cilexetil. Sinh khả dụng tương đối của công thức viên nén so với cùng một dung dịch uống là khoảng 34% với sự thay đổi rất ít. Do đó, sinh khả dụng tuyệt đối ước tính của viên thuốc là 14%. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh (C_{max}) đạt được sau khi uống 3 đến 4 giờ. Nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng tuyến tính khi tăng liều trong khoảng liều điều trị. Đã quan sát thấy rằng không có sự khác biệt liên quan đến giới tính trong dược động học của candesartan. Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết thanh so với thời gian (AUC) của candesartan không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn.

Candesartan liên kết cao với protein huyết tương (hơn 99%). Thể tích phân bố biểu kiến của candesartan là 0,1 l/kg.

Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Chuyển hoá và thải trừ

Candesartan được thải trừ chủ yếu ở dạng không đổi qua nước tiểu và mật và chỉ được thải trừ ở một mức độ nhỏ qua chuyển hóa ở gan (CYP2C9). Các nghiên cứu tương tác hiện có cho thấy không có ảnh hưởng trên CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu in vitro, dự kiến sẽ không xảy ra tương tác in vivo với các thuốc có sự chuyển hóa phụ thuộc vào các isoenzyme cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4. Thời gian bán thải cuối của candesartan là khoảng 9 giờ. Không có sự tích lũy sau khi dùng nhiều liều.

Độ thanh thải của candesartan trong huyết tương khoảng 0,37 ml / phút / kg, với độ thanh thải qua thận khoảng 0,19 ml / phút / kg. Sự thải trừ candesartan qua thận vừa bằng cách lọc ở cầu thận vừa bằng quá trình bài tiết tích cực ở ống thận. Sau một liều uống candesartan cilexetil được đánh dấu ^{14}C , khoảng 26% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng candesartan và 7% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt động trong khi khoảng 56% liều được tìm thấy trong phân dưới dạng candesartan và 10% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt động.

Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Ở người cao tuổi (trên 65 tuổi), C_{max} và AUC của candesartan tăng tương ứng khoảng 50% và 80% so với người trẻ. Tuy nhiên, đáp ứng huyết áp và tỷ lệ các biến cố bất lợi là tương tự nhau sau khi dùng một liều candesartan nhất định ở bệnh nhân trẻ và cao tuổi (xem phần **Cách dùng, liều dùng**).

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, C_{max} và AUC của candesartan tăng tương ứng khi dùng liều lặp lại khoảng 50% và 70%, nhưng $t_{1/2}$ không bị thay đổi so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các thay đổi tương ứng ở bệnh nhân suy thận nặng tương ứng là khoảng 50% và 110%. Thời gian nửa cuối, candesartan tăng gần gấp đôi ở bệnh nhân suy thận nặng. AUC của candesartan ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo tương tự như ở bệnh nhân suy thận nặng.

Trong hai nghiên cứu, bao gồm cả bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, có sự gia tăng AUC trung bình của candesartan khoảng 20% trong một nghiên cứu và 80% trong nghiên cứu khác (xem phần **Cách dùng, liều dùng**). Không có nghiên cứu thực nghiệm ở bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em

Các đặc tính dược động học của candesartan được đánh giá ở trẻ tăng huyết áp từ 1 đến < 6 tuổi và 6 đến < 17 tuổi trong hai nghiên cứu dược động học liều duy nhất.

Ở trẻ em từ 1 đến < 6 tuổi, 10 trẻ em có trọng lượng từ 10 đến < 25 kg được dùng một liều duy nhất 0,2 mg / kg, hỗn dịch uống. Không có mối tương quan giữa C_{max} và AUC với tuổi hoặc cân nặng. Không có ghi nhận dữ liệu độ thanh thải; do đó khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và cân nặng / tuổi ở những trẻ em này là chưa biết.

Ở trẻ em từ 6 đến < 17 tuổi, 22 trẻ được dùng một liều duy nhất viên nén 16 mg. Không có mối tương quan giữa C_{max} và AUC theo tuổi. Tuy nhiên, trọng lượng dường như tương quan đáng kể với C_{max} ($p = 0,012$) và AUC ($p = 0,011$). Không có ghi nhận dữ liệu độ thanh thải, do đó khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và cân nặng / tuổi ở những trẻ em này là chưa biết.

Trẻ em > 6 tuổi có nồng độ tương tự như người lớn khi dùng cùng liều lượng.

Dược động học của candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi < 1 tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 14 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

LABORATORIOS LICONSA, S.A.

Avda. Miralcampo, Nº 7, Pol. Ind. Miralcampo, 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), Spain

