

Rx “Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

CANTAB 8MG Tablet

Candesartan cilexetil 8mg



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tâm 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

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên chứa:

Thành phần dược chất:

Candesartan cilexetil.... 8mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrate, Maize starch, Polyethylene glycol 8000 P (Macrogols), Hydroxy propyl cellulose (L-Low substituted hydroxypropyl cellulose), Calcium carboxymethyl cellulose (Carmellose calcium), Red iron oxide, Magnesium stearate.

2. Dạng bào chế:

Viên nén màu hồng đậm, hình tròn, một mặt có vạch

3. Chỉ định

Viên nén candesartan cilexetil được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn.
- Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến <18 tuổi.
- Điều trị suy tim và suy giảm chức năng tâm thất trái (phân suất tổng máu thất trái $\leq 40\%$) ở bệnh nhân trưởng thành khi không dung nạp với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) hoặc làm liệu pháp bổ sung cho thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, mặc dù điều trị tối ưu, khi không được dung nạp với thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid.

4. Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

Liều lượng trong điều trị tăng huyết áp

Liều ban đầu và liều duy trì được khuyến cáo thông thường là 8 mg, 1 lần/ngày. Hầu hết tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 4 tuần. Ở một số bệnh nhân mà huyết áp không được kiểm soát phù hợp, có thể tăng liều lên 16 mg, 1 lần/ngày và tối đa là 32 mg, 1 lần/ngày. Điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp.

Cantab 8mg tablet cũng có thể được dùng cùng với các thuốc hạ huyết áp khác – (xem phần Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác thuốc và Dược lực học). Dùng đồng thời với hydrochlorothiazid được chứng minh có tác dụng hạ huyết áp bổ sung với các liều Cantab 8mg tablet khác nhau.

Người cao tuổi

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



Bệnh nhân bị suy giảm thể tích nội mạch

Liều ban đầu 4 mg có thể được xem xét 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 chạy thận nhân tạo. Liều lượng nên được điều chỉnh tùy theo đáp ứng. Kinh nghiệm còn hạn chế ở bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc suy thận 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 là 4 mg, 1 lần/ngày được khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Có thể điều chỉnh liều theo đáp ứng. Cantab 8mg tablet chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng và/hoặc ú mật (xem phần Chống chỉ định và Dược động học).

Bệnh nhân da đen

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan thấp rõ rệt hơn ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không phải da đen. Do đó, có thể cần tăng liều và điều trị đồng thời thường xuyên hơn để kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không phải da đen (xem phần 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 không được kiểm soát đầy đủ, có thể tăng liều lên tối đa 8 mg, 1 lần/ngày.
- Đối với bệnh nhân nặng ≥ 50 kg: Ở những bệnh nhân huyết áp không 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 Dược lực học).

Liều trên 32 mg chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

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

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

Cantab 8mg tablet chưa được nghiên cứu ở trẻ em có mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút/1,73m² (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 phải da đen (xem phần Dược lực học).

Trẻ em dưới 6 tuổi

Sự an toàn và hiệu quả ở trẻ em từ 1 đến <6 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần Dược lực học nhưng không thể đưa ra khuyến cáo nào về liều lượng.

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

Liều lượng trong suy tim

Liều ban đầu được khuyến cáo thông thường là 4 mg x 1 lần/ngày. Việc tăng liều đến liều mục tiêu 32 mg x 1 lần/ngày (liều tối đa) hoặc liều dung nạp cao nhất được thực hiện bằng cách tăng gấp đôi liều trong khoảng thời gian ít nhất 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 bao gồm theo dõi creatinin và kali huyết thanh. Cantab 8mg tablet có thể được dùng cùng với các phương pháp điều trị suy tim khác, bao gồm thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và digitalis hoặc kết hợp các sản phẩm thuốc này. Cantab 8mg tablet có thể được sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng mặc dù đã điều trị suy tim tiêu chuẩn tối ưu và không dung nạp thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid. Dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolacton) và Cantab 8mg tablet không được khuyến cáo và chỉ nên xem xét sau khi đánh giá cẩn thận các lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tác dụng không mong muốn và Dược lực học).

Đối tượng đặc biệt

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

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của Cantab 8mg tablet ở trẻ em từ sơ sinh đến 18 tuổi chưa được xác định trong điều trị suy tim. Không có dữ liệu có sẵn.

Cách dùng

Dùng đường uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

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

5. Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc

Phụ nữ 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

Trẻ dưới 1 tuổi.

Dùng đồng thời với sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60ml/phút/1,73m²).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Phong tỏa kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển (ACE), thuốc chẹn 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 RAAS thông

636
3 T
HH
NH
PH
IT
HỒ

qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo (xem Phần Tương tác, tương kỵ của thuốc và Dược lực học).

Nếu liệu pháp phong tỏa kép được coi là thực sự cần thiết, chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của chuyên gia và phải được theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

Suy thận

Giống như các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron khác, những thay đổi về chức năng thận có thể được dự đoán trước ở những bệnh nhân nhạy cảm được điều trị bằng Cantab 8mg tablet.

Khi Cantab 8mg tablet được sử dụng ở bệnh nhân tăng huyết áp bị suy thận, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh. Kinh nghiệm ở bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối ($Cl_{creatinin} < 15$ ml/phút) còn hạn chế. Ở những bệnh nhân này, Cantab 8mg tablet nên được sử dụng liều cẩn thận bằng cách 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 bị suy thận. Trong quá trình chỉnh liều, nên theo dõi creatinin và kali huyết thanh. Các thử nghiệm lâm sàng về suy tim không bao gồm những bệnh nhân có creatinin huyết thanh $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Sử dụng ở trẻ em bao gồm cả bệnh nhân suy thận

Cantab 8mg tablet chưa được nghiên cứu ở trẻ em có mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút/1,73m² (xem phần Cách dùng, liều dùng).

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

Nguy cơ phản ứng bất lợi, đặc biệt là hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp), có thể tăng lên khi Cantab 8mg tablet được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế ACE (xem phần Tác dụng không mong muốn). Sự kết hợp ba loại 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 phải có sự giám sát của chuyên gia y tế và phải được theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

Chạy thận nhân tạo

Trong quá trình lọc máu, huyết áp có thể đặc biệt nhạy cảm với sự ức chế thụ thể AT1 do giảm thể tích huyết tương và kích hoạt hệ renin-angiotensin-aldosteron. Do đó, Cantab 8mg tablet nên được chuẩn độ cẩn thận bằng cách theo dõi kỹ lưỡng huyết áp ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Hẹp động mạch thận

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

Ghép thận

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng Cantab 8mg tablet ở bệnh nhân mới được ghép thận.

Huyết áp thấp

Hạ huyết áp có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng Cantab 8mg tablet ở bệnh nhân suy tim. Hoặc cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân tăng huyết áp bị suy giảm thể tích nội mạch như những người dùng thuốc lợi tiểu liều cao. Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị và cố gắng điều chỉnh tình trạng giảm thể tích máu.

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

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 renin-angiotensin. Rất hiếm khi hạ huyết áp có thể nghiêm trọng đến mức cần 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)

Giống như các thuốc giãn mạch khác, cần thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá có liên quan đến huyết động hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Cường aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân mắc chứng cường aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp tác động thông qua sự ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron. Vì vậy, việc sử dụng Cantab 8mg tablet không được khuyến cáo ở nhóm đối tượng này.

Tăng kali máu

Sử dụng đồng thời Cantab 8mg tablet với thuốc lợi tiểu giữ 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 nồng độ kali phải được thực hiện khi thích hợp.

Ở những bệnh nhân suy tim được điều trị bằng Cantab 8mg, có thể xảy ra tăng kali máu. Khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali huyết thanh. Sự kết hợp giữa thuốc ức chế ACE, thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolacton) và Cantab 8mg tablet không được khuyến cáo và chỉ nên được xem xét sau khi đánh giá cẩn thận những lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn.

Tổng quan



Ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc có bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), việc điều trị bằng các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ thống này có liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, tăng natri huyết, thiếu niệu hoặc hiếm gặp hơn là suy thận cấp. Không thể loại trừ khả năng xảy ra các tác động tương tự với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II. Giống như bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào, huyết áp giảm quá mức ở bệnh nhân mắc bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não do thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan có thể được tăng cường bởi các sản phẩm thuốc khác có đặc tính hạ huyết áp, dù được kê đơn là thuốc hạ huyết áp hay được kê đơn cho các chỉ định khác.

Thận trọng tá dược

Cantab 8mg tablet có chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thai kỳ

Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II không nên được dùng cho bệnh nhân có thai, bệnh nhân dự định mang thai nên chuyển 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 điều trị ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế (xem phần Chống chỉ định và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú).

Ở những bệnh nhân sau kỳ kinh nguyệt, khả năng mang thai cần được đánh giá thường xuyên. Cần cung cấp thông tin phù hợp và/hoặc thực hiện hành động để ngăn ngừa nguy cơ phơi nhiễm thuốc trong thai kỳ (xem phần Chống chỉ định và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú)

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

Phụ nữ mang thai:

Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (AIIRA) không được khuyến cáo cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu và chống chỉ định cho phụ nữ có thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nhỏ về nguy cơ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ với AIIRA, nhưng những nguy cơ tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên chuyển 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 điều trị bằng AIIRA ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Việc phơi nhiễm với liệu pháp AIIRA trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ được biết là có thể gây độc cho bào thai ở người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

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

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

Phụ nữ cho con bú

Do không có thông tin liên quan đến việc sử dụng Cantab 8mg tablet trong thời kỳ cho con bú, nên Cantab 8mg tablet không được khuyến cáo và nên ưu tiên phương pháp điều trị thay thế có hồ sơ an toàn được thiết lập tốt hơn, đặc biệt khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

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

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng của candesartan lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng chóng mặt hoặc mệt mỏi có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng Cantab 8mg tablet.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc

Các hợp chất đã được nghiên cứu trong các nghiên cứu dược động học lâm sàng bao gồm hydrochlorothiazid, warfarin, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (ví dụ ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid, nifedipin và enalapril. Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc này được xác định.

Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các sản phẩm thuốc khác (ví dụ heparin) có thể làm tăng nồng độ kali. Việc theo dõi kali nên được thực hiện phù hợp (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Sự gia tăng nồng độ lithi trong huyết thanh có thể đảo ngược và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế ACE. Hiệu ứng tương tự có thể xảy ra với AIIRA. Không nên sử dụng candesartan với lithi. Nếu cần thiết sử dụng đồng thời, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh.

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

Giống như thuốc ức chế ACE, việc sử dụng đồng thời AIIRA và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy thận, bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận trước đó. Thận trọng khi sử dụng đồng thời, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và cần cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng việc phong tỏa kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ

thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất tác dụng phụ cao hơn như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng đơn độc một tác nhân hệ RAAS (xem phần Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Dược lực học).

Trẻ em

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

Tương kỵ của thuốc

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Điều trị tăng huyết áp

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, phản ứng bất lợi nhẹ và thoáng qua. Tỷ lệ chung của các tác dụng phụ cho thấy không có mối liên quan với liều lượng hoặc tuổi tác. Việc ngừng điều trị do tác dụng phụ tương tự giữa candesartan cilexetil (3,1%) và giả dược (3,2%).

Trong một phân tích tổng hợp dữ liệu thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân tăng huyết áp, các phản ứng bất lợi với candesartan cilexetil được xác định dựa trên tỷ lệ tác dụng phụ với candesartan cilexetil cao hơn ít nhất 1% so với tỷ lệ gặp với giả dược. Theo định nghĩa này, các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất là chóng mặt, nhức đầu và nhiễm khuẩn đường hô hấp.

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm hậu mãi.

Các tần suất được sử dụng trong các bảng bao gồm: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường 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 rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm độc	Thường gặp	Bệnh về đường hô hấp
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	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	Thường gặp	Chóng mặt, nhức đầu
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa	Rất hiếm gặp	Buồn nôn
	Không rõ	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 bệnh nhân nhạy cảm (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)
----------------------------	--------------	--

Kết quả xét nghiệm

Nhìn chung, không có ảnh hưởng quan trọng nào về mặt lâm sàng của Cantab 8mg tablet đối với các biến số xét nghiệm thông thường. Đối với các chất ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron khác, đã thấy có sự giảm nhẹ về lượng hemoglobin. Thông thường, không cần theo dõi thường xuyên các thông số xét nghiệm đối với bệnh nhân dùng Cantab 8mg tablet. Tuy nhiên, ở những 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 nghiên cứu hiệu quả lâm sàng kéo dài 4 tuần và nghiên cứu nhấm mỗ kéo dài 1 năm (xem phần Dược lực học). Ở hầu hết các hệ cơ quan khác nhau, tần suất tác dụng phụ ở trẻ em nằm trong phạm vi thường gặp/ít gặp. Trong khi tính chất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ tương tự như ở người lớn (xem bảng trên), tần suất của tất cả các tác dụng phụ đều cao hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên, đặc biệt:

- Nhức đầu, chóng mặt và nhiễm khuẩn đường hô hấp trên là “rất thường gặp” (tức là $\geq 1/10$) ở trẻ em và thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$) ở người lớn.
- Ho “rất thường gặp” (tức là $\geq 1/10$) ở trẻ em và rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) ở người lớn.
- Phát ban là “thường gặp” (tức 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 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 xoang, viêm mũi họng, sốt “thường gặp” (tức là $\geq 1/100$ đến $< 1/10$) và đau đầu họng “rất thường gặp” (tức là $\geq 1/10$) ở trẻ em; nhưng không có trường hợp nào được báo cáo ở người lớn. Tuy nhiên đây cũng là những căn 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 tác dụng phụ của candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy tim người lớn phù hợp với đặc tính dược lý của thuốc và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân. Trong chương trình lâm sàng CHARM, so sánh candesartan cilexetil ở liều lên tới 32 mg (n=3,803) với giả dược (n=3,796), 21,0% ở nhóm candesartan cilexetil và 16,1% ở nhóm giả dược đã ngừng điều trị vì tác dụng phụ. Các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất là tăng kali máu, hạ huyết áp và suy thận. Những biến cố này phổ biến hơn ở những bệnh nhân trên 70 tuổi, bệnh nhân đái tháo đường hoặc đối tượng dùng các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosteron, đặc biệt là thuốc ức chế men chuyển và/hoặc spironolacton.

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm hậu mãi.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Tăng kali máu
	Rất hiếm gặp	Hạ natri máu
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hiếm gặp	Chóng mặt, đau đầu
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa	Rất hiếm gặp	Buồn nôn
	Không 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	Thường gặp	Suy thận, bao gồm suy thận ở bệnh nhân nhạy cảm (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

Kết quả thí nghiệm

Tăng kali máu và suy thận thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng Cantab 8mg tablet cho chỉ định suy tim. Nên theo dõi định kỳ creatinin và kali huyết thanh (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

11. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Dựa vào tính chất dược lý, biểu hiện chính của quá liều có thể là hạ huyết áp có triệu chứng và chóng mặt. Trong các báo cáo trường hợp riêng lẻ về quá liều (lên tới 672 mg candesartan cilexetil) ở người lớn, việc phục hồi của bệnh nhân không có gì đáng lo ngại.

Xử trí

Nếu hạ huyết áp có triệu chứng xảy ra, nên tiến hành 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 vẫn chưa đủ, nên tăng thể tích huyết tương bằng cách truyền dịch, ví dụ như dung dịch muối đẳng trương. Có thể sử dụng các thuốc giống giao cảm nếu các biện pháp nêu trên không đủ.

Candesartan không được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng angiotensin II

Mã ATC: C09CA06



Cơ chế hoạt động

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

Tác dụng dược lực học

Candesartan cilexetil là tiền chất thích hợp dùng đường uống. Nó nhanh chóng được chuyển hóa thành hoạt chất candesartan bằng cách thủy phân ester trong quá trình hấp thu qua đường tiêu hóa. Candesartan là một AIIRA, chọn lọc đối với thụ thể AT₁, liên kết chặt chẽ và phân ly chậm khỏi thụ thể. Nó không có hoạt tính chủ vận.

Candesartan không ức chế ACE, chất chuyển angiotensin I thành angiotensin II và phân hủy bradykinin. Không có tác dụng lên ACE và không làm tăng bradykinin hoặc chất P. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát so sánh candesartan với thuốc ức chế ACE, tỷ lệ ho thấp hơn ở những bệnh nhân dùng candesartan cilexetil. Candesartan không liên kết hoặc ngăn chặn các thụ thể hormon hoặc kênh ion khác được biết là quan trọng trong việc điều hòa tim mạch. Sự đối kháng của thụ thể angiotensin II (AT₁) dẫn đến tăng nồng độ renin trong huyết tương, nồng độ angiotensin I và angiotensin II trong huyết tương và giảm nồng độ aldosteron trong huyết tương.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Tăng huyết áp

Trong bệnh tăng huyết áp, candesartan gây giảm huyết áp động mạch kéo dài, phụ thuộc vào liều lượng. Tác dụng hạ huyết áp là do giảm sức cản ngoại biên toàn thân mà không làm tăng nhịp tim theo phản xạ. Không có dấu hiệu hạ huyết áp nghiêm trọng hoặc quá mức ở liều đầu tiên hoặc tác dụng hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Sau khi dùng một liều candesartan cilexetil, tác dụng hạ huyết áp thường xuất hiện trong vòng 2 giờ. Khi điều trị liên tục, hầu hết tác dụng giảm huyết áp ở bất kỳ liều nào thường đạt được trong vòng 4 tuần và được duy trì trong quá trình điều trị lâu dài. Theo một phân tích tổng hợp, tác dụng bổ sung trung bình của việc tăng liều từ 16 mg lên 32 mg x 1 lần/ngày là nhỏ. Có tính đến sự khác biệt giữa các cá thể, có thể thấy tác dụng cao hơn mức trung bình ở một số bệnh nhân. Candesartan cilexetil 1 lần/ngày giúp giảm huyết áp hiệu quả và xuyên suốt trong 24 giờ, với rất ít sự khác biệt giữa hiệu quả tối đa và tối thiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc. Tác dụng hạ huyết áp và khả năng dung nạp của candesartan và losartan được so sánh trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, nghiên cứu mù đôi trên tổng số 1.268 bệnh nhân bị tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Mức giảm huyết áp đáy (tâm 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 sử dụng candesartan cilexetil cùng với hydrochlorothiazid sẽ làm giảm thêm huyết áp. Tác dụng hạ huyết áp tăng lên cũng được thấy khi candesartan cilexetil được kết hợp với amlodipin hoặc felodipin.

Các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron có tác dụng hạ huyết áp kém rõ rệt hơn ở bệnh nhân da đen (thường là nhóm dân số có hàm lượng renin thấp) so với bệnh nhân không phải da đen. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở 5156 bệnh nhân tăng huyết áp tâm trương, mức giảm huyết áp khi điều trị bằng candesartan ở người da đen ít hơn đáng kể so với bệnh nhân không phải da đen (14,4/10,3 mmHg so với 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$).

Candesartan làm tăng lưu lượng máu qua thận và không có tác dụng hoặc làm tăng tốc độ lọc cầu thận trong khi sức cản mạch máu thận và phân suất lọc giảm. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 3 tháng ở bệnh nhân tăng huyết áp mắc đái tháo đường type 2 và tiểu albumin vi thể, điều trị hạ huyết áp bằng candesartan cilexetil làm giảm bài tiết albumin trong nước tiểu (tỷ lệ albumin/creatinin, trung bình 30%, Khoảng tin cậy 95% 15-42%). Hiện tại không có dữ liệu về tác dụng của candesartan đối với sự tiến triển bệnh thận do đái tháo đường.

Tác dụng của candesartan cilexetil 8-16 mg (liều trung bình 12 mg), 1 lần/ngày, đối với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do 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) bị bệnh. tăng huyết áp nhẹ đến trung bình kéo dài trung bình 3,7 năm (Nghiên cứu về nhận thức và tiên lượng ở người cao tuổi). Bệnh nhân được dùng candesartan cilexetil hoặc giả dược cùng với phương pháp điều trị hạ huyết áp khác nếu cần. Huyết áp giảm từ 166/90 xuống 145/80 mmHg ở nhóm candesartan và từ 167/90 xuống 149/82 mmHg ở nhóm đối chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiêu chí chính, các biến cố tim mạch nặng (tử vong do tim mạch, đột quỵ không gây tử vong và nhồi máu cơ tim không gây tử vong). Có 26,7 biến cố trên 1000 bệnh nhân-năm ở nhóm candesartan so với 30,0 biến cố trên 1000 bệnh nhân-năm ở nhóm đối chứng (nguy cơ tương đối 0,89, khoảng tin cậy 95% 0,75 đến 1,06, $p = 0,19$).

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng lớn (ONTARGET (Thử nghiệm Telmisartan đơn độc và kết hợp với Thử nghiệm điểm cuối toàn cầu Ramipril) và VA NEPHRON-D (Bệnh thận trong bệnh đái tháo đường) 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 ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc mạch máu não, hoặc đái tháo đường type 2 kèm theo bằng chứng tổn thương cơ quan đích. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận do đái tháo đường.

Những nghiên cứu này cho thấy không có tác dụng có lợi đáng kể đối với kết quả và tỷ lệ tử vong ở thận và/hoặc tim mạch, trong khi quan sát thấy nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu. Do đặc tính được lực học

tương tự, những kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế ACE và thuốc chặn thụ thể angiotensin II khác.

Do đó, không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Thử nghiệm Aliskiren ở bệnh đái tháo đường type 2 sử dụng điểm cuối bệnh tim mạch và thận) là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc bổ sung 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 mạn, bệnh tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã bị kết thúc sớm vì tăng nguy cơ xảy ra kết quả bất lợi. Từ vong do tim mạch và đột quỵ đều xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả dược và các tác dụng phụ cũng như các tác dụng phụ nghiêm trọng đáng chú ý (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả dược.

Trẻ em - tăng huyết áp

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

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

Ở trẻ em từ 6 đến <17 tuổi, 240 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng giả dược hoặc candesartan cilexetil liều thấp, trung bình hoặc cao theo tỷ lệ 1: 2: 2: 2. Đối với trẻ nặng < 50 kg, liều candesartan cilexetil là 2, 8 hoặc 16 mg, 1 lần/ngày. Ở trẻ nặng > 50 kg, liều candesartan cilexetil là 4, 16 hoặc 32 mg, 1 lần/ngày. Candesartan ở liều gộp làm giảm SiSBP 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) và SiDBP ($P = 0,0029$) xuống 6,6 mmHg, so với mức cơ bản.

Ở nhóm giả dược, SiSBP cũng giảm 3,7 mmHg ($p = 0,0074$) và 1,80 mmHg đối với SiDBP ($p = 0,0992$) so với ban đầu. Mặc dù có tác dụng 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 50 kg và trên 50 kg đạt được ở liều tương ứng là 8 mg và 16 mg và tác dụng giảm dần 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 là 12,9 $\pm$ 2,6 tuổi.

Ở trẻ em từ 6 đến < 17 tuổi, bệnh nhân da đen có xu hướng ít bị ảnh hưởng đến huyết áp hơn so với bệnh nhân không phải 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 trong chương trình Candesartan trong suy tim – Đánh giá giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật (CHARM).

Chương trình nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả dược này ở bệnh nhân suy tim mạn tính (CHF) có NYHA độ II đến IV bao gồm ba nghiên cứu riêng biệt: CHARM-Alternative (n=2.028) ở bệnh nhân LVEF $\leq$ 40% không được điều trị bằng chất ức chế ACE do không dung nạp (chủ yếu do 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 điều trị CHF tối ưu lúc ban đầu được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược hoặc candesartan cilexetil (tăng từ 4 mg hoặc 8 mg một lần mỗi ngày đến 32 mg một lần mỗi ngày hoặc liều dung nạp cao nhất, liều trung bình 24 mg) và theo dõi trong thời gian trung bình là 37,7 tháng. Sau 6 tháng điều trị, 63% bệnh nhân vẫn dùng candesartan cilexetil (89%) đạt được liều mục tiêu là 32 mg.

Trong CHARM-Alternative, tiêu chí gộp về tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do CHF lần đầu giảm đáng kể ở nhóm dùng candesartan so với giả dược, tỷ số nguy cơ (HR) 0,77 (Khoảng tin cậy 95%: 0,67 đến 0,89, $p < 0,001$). Điều này tương ứng với mức giảm nguy cơ tương đối là 23%. Trong số bệnh nhân dùng candesartan, 33,0% (Khoảng tin cậy 95%: 30,1 đến 36,0) và bệnh nhân dùng giả dược 40,0% (Khoảng tin cậy 95%: 37,0 đến 43,1) thu được tiêu chí chính này, chênh lệch tuyệt đối 7,0% (Khoảng tin cậy 95%: 11,2 đến 2,8). 14 bệnh nhân cần được điều trị trong suốt thời gian nghiên cứu để ngăn ngừa 1 bệnh nhân tử vong vì biến cố tim mạch hoặc phải nhập viện để điều trị suy tim. Tiêu chí gộp về tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do CHF lần đầu cũng giảm đáng kể với candesartan, HR 0,80 (Khoảng tin cậy 95%: 0,70 đến 0,92, $p = 0,001$). Trong số bệnh nhân dùng candesartan 36,6% (Khoảng tin cậy 95%: 33,7 đến 39,7) và ở bệnh nhân dùng giả dược, 42,7% (Khoảng tin cậy 95%: 39,6 đến 45,8) thu được tiêu chí chính này, chênh lệch tuyệt đối 6,0% (Khoảng tin cậy 95%: 10,3 đến 1,8). Cả hai tiêu chí tử vong và bệnh tật (nhập viện CHF) của các tiêu chí gộp này đều góp phần tạo nên tác dụng có lợi của candesartan. Điều trị bằng candesartan cilexetil giúp cải thiện mức độ chức năng NYHA ($p = 0,008$).

Trong CHARM-Added, tiêu chí gộp về tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do CHF lần đầu giảm đáng kể ở nhóm dùng candesartan so với giả dược, HR 0,85 (Khoảng tin cậy 95%: 0,75 đến 0,96, $p = 0,011$). Điều này tương ứng với mức giảm nguy cơ tương đối là 15%. Trong số bệnh nhân dùng candesartan, 37,9% (Khoảng tin cậy 95%: 35,2 đến 40,6) và bệnh nhân dùng giả dược 42,3% (Khoảng tin cậy 95%: 39,6 đến 45,1) thu được tiêu chí chính này, chênh lệch tuyệt đối 4,4% (Khoảng tin cậy 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 vì biến cố tim mạch hoặc phải nhập viện để điều trị suy tim. Tiêu chí gộp về tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do CHF lần đầu cũng giảm đáng kể với

candesartan, HR 0,87 (Khoảng tin cậy 95%: 0,78 đến 0,98, $p=0,021$). Trong số bệnh nhân dùng candesartan 42,2% (Khoảng tin cậy 95%: 39,5 đến 45,0) và trong số bệnh nhân dùng giả dược, 46,1% (Khoảng tin cậy 95%: 43,4 đến 48,9) thu được tiêu chí chính này, chênh lệch tuyệt đối 3,9% (Khoảng tin cậy 95%: 7,8 đến 0,1). Cả tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh của các tiêu chí gộp này đều góp phần tạo nên tác dụng có lợi của candesartan. Điều trị bằng candesartan cilexetil giúp cải thiện mức độ chức năng NYHA ($p=0,020$).

Trong CHARM-Preserved, không đạt được mức giảm có ý nghĩa thống kê về tiêu chí gộp tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do CHF lần đầu, HR 0,89 (Khoảng tin cậy 95%: 0,77 đến 1,03, $p=0,118$).

Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân không có ý nghĩa thống kê khi được xem xét riêng biệt trong từng nghiên cứu trong số ba nghiên cứu CHARM. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân cũng được đánh giá trong các quần thể gộp, CHARM- Alternative và CHARM-Added, HR 0,88 (Khoảng tin cậy 95%: 0,79 đến 0,98, $p=0,018$) và cả ba nghiên cứu, HR 0,91 (Khoảng tin cậy 95%: 0,83 đến 1,00, $p=0,055$).

Tác dụng có lợi của candesartan nhất quán không phân biệt tuổi tác, giới tính và thuốc dùng đồng thời. Candesartan cũng có hiệu quả ở những bệnh nhân dùng cả thuốc chẹn beta và thuốc ức chế ACE cùng lúc, và lợi ích này đạt được dù bệnh nhân có dùng thuốc ức chế ACE ở liều mục tiêu được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị hay không.

Ở những bệnh nhân mắc 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 động renin huyết tương và nồng độ angiotensin II, đồng thời giảm nồng độ aldosteron.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu và phân bố

Sau khi uống, candesartan cilexetil được chuyển thành hoạt chất candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan khoảng 40% sau khi uống dung dịch candesartan cilexetil. Sinh khả dụng tương đối của dạng viên nén so với cùng dung dịch uống là khoảng 34% với rất ít sự thay đổi. 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 thuốc từ 3 đến 4 giờ. Nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng tuyến tính khi tăng liều trong khoảng liều điều trị. Không có sự khác biệt liên quan đến giới tính trong dược động học của candesartan được quan sát thấy. Diện tích dưới đường cong (AUC) của candesartan không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn.

Candesartan gắn 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 hóa sinh học và thải trừ

Candesartan chủ yếu được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu và mật và chỉ được thải trừ ở mức độ nhỏ qua chuyển hóa ở gan (CYP2C9). Các nghiên cứu tương tác

163
IG T
IHH
ANH
PH
T T
HỒ

hiện có cho thấy không có tác dụng trên CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu *in vitro*, dự kiến không có tương tác xảy ra *in vivo* với các thuốc có quá trình chuyển hóa phụ thuộc vào isoenzym cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4. Thời gian bán thải cuối cùng của candesartan là khoảng 9 giờ. Không có sự tích lũy sau nhiều liều.

Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, với độ thanh thải qua thận khoảng 0,19 ml/phút/kg. Việc đào thải candesartan qua thận được thực hiện bằng cách lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Sau khi uống một liều candesartan cilexetil có đánh dấu C, khoảng 26% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng candesartan và 7% dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính trong khi khoảng 56% liều dùng được tìm thấy trong phân dưới dạng candesartan và 10% dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

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

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, C_{max} và AUC của candesartan tăng tương ứng khoảng 50% và 70% khi dùng liều lặp lại, 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%. $T_{1/2}$ cuối cùng của 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, cả hai đều bao gồm những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, AUC trung bình của candesartan tăng khoảng 20% trong một nghiên cứu và 80% trong nghiên cứu còn lại (xem phần Cách dùng, liều dùng). Chưa có kinh 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 từ 6 đến < 17 tuổi trong hai nghiên cứu dược động học liều đơn.

Ở trẻ em từ 1 đến < 6 tuổi, 10 trẻ nặng 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 dữ liệu về độ thanh thải được thu thập; do đó khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và cân nặng/tuổi ở nhóm đối tượng này vẫn chưa được biết rõ.

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

Trẻ em > 6 tuổi có mức phơi nhiễm tương tự như người lớn khi dùng cùng liều lượng.

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

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 2 vỉ x 14 viên

15. Điều kiện bảo quản:

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

16. Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

TCCS

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

NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S.

Sancaklar Mah. Eski Akcakoca, Cad. No: 299 81100 Duzce – Turkey
Thổ Nhĩ Kỳ.

