



2.5	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC MỚI (BỔ SUNG MÔ TẢ DẠNG BÀO CHẾ)
-----	---

TacanAPC 4

Candesartan cilexetil 4 mg

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em*

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

1. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất:

Candesartan cilexetil4 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, Microcrystalline cellulose, Hypoxylpropyl cellulose, Calci carboxymethylcellulose, Magnesi stearat, Tinh bột ngô, Polysorbat, Natri croscarmellose.

2. Dạng bào chế: Viên nén màu trắng, hình tròn, một mặt có logo dập trên viên.

3. Chỉ định

TacanAPC 4 được chỉ định:

- 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 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 chất ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) không được dung nạp hoặc dùng điều trị hỗ trợ với chất ức chế ACE ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng mặc dù đã điều trị tối ưu, khi không dung nạp thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid.

4. Cách dùng, liều dùng

Liều dùng cao huyết áp

Liều dùng khởi đầu khuyến cáo và liều dùng duy trì thường dùng của candesartan cilexetil là 8 mg x 1 lần/ngày. Phần lớn tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 4 tuần. Ở một số bệnh nhân người có huyết áp không được kiểm soát thỏa đáng, liều dùng có thể tăng đến 16 mg một lần mỗi ngày và liều tối đa là 32 mg x 1 lần/ngày. Liều điều trị nên được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của huyết áp.

TacanAPC 4 có thể dùng với các thuốc điều trị cao huyết áp khác. Dùng cùng với hydrochlorothiazid có làm tăng tác dụng hạ huyết áp với các liều khác nhau của candesartan cilexetil.

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Bệnh nhân giảm thể tích nội mạch

Liều khởi 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 khả năng bị suy giảm thể tích.

Bệnh nhân suy thận

Liều khởi đầu là 4 mg ở bệnh nhân suy thận, kể cả bệnh nhân có thẩm tách máu. Liều dùng phải được điều chỉnh theo đáp ứng của bệnh nhân. Có ít kinh nghiệm điều trị ở những bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc giai đoạn cuối ($Cl_{creatinin} < 15$ ml/ phút).

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 dùng có thể được điều chỉnh theo đáp ứng. Candesartan cilexetil bị chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng và/ hoặc ứ mật.

Bệnh nhân da đen

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan cilexetil ít rõ rệt hơn ở bệnh nhân người da đen so với bệnh nhân không phải người da đen. Do đó, chuẩn liều cao hơn candesartan cilexetil và điều trị phối hợp có thể cần thiết để kiểm soát huyết áp tốt hơn ở bệnh nhân người da đen hơn so với bệnh nhân không phải người da đen.

Trẻ em

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

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

- Đối với bệnh nhân cân nặng < 50 kg: Ở bệnh nhân huyết áp không được kiểm soát đầy đủ, liều dùng có thể tăng lên tối đa 8 mg x 1 lần/ ngày.
- Đối với bệnh nhân nặng ≥ 50 kg: Ở bệnh nhân huyết áp không được kiểm soát đầy đủ, liều dùng có thể tăng lên 8 mg x 1 lần/ ngày và sau đó lên 16 mg x 1 lần/ ngày, nếu cần.

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 bị suy giảm thể tích nội mạch (ví dụ như bệnh nhân được điều trị với thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận), điều trị với candesartan cilexetil nên được bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và liều khởi đầu thấp hơn liều khởi đầu khuyến cáo chung ở trên nên được xem xét.

Candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu ở trẻ em có mức lọc cầu thận dưới 30 ml/ phút/ $1,73 m^2$.

Bệnh nhi người da đen

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan cilexetil ít rõ rệt hơn ở bệnh nhi người da đen so với bệnh nhân không phải người da đen.

Trẻ em dưới 1 tuổi đến < 6 tuổi

Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em từ 1 đến < 6 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có sẵn được mô tả trong phần **Tính chất – Dược lực học** nhưng không có khuyến cáo về liều dùng được đưa ra.

Candesartan cilexetil bị chống chỉ định ở trẻ em < 1 tuổi.

Liều dùng cho bệnh nhân suy tim

Liều khởi đầu thông thường được khuyến cáo của candesartan là 4 mg x 1 lần/ ngày. Chuẩn liều lên đến liều mục tiêu 32 mg x 1 lần/ ngày (liều tối đa) hoặc liều cao nhất dung nạp được được thực hiện bằng cách tăng gấp đôi liều trong các khoảng thời gian ít nhất 2

tuần. Đánh giá bệnh nhân suy tim luôn phải bao gồm đánh giá chức năng thận bao gồm theo dõi creatinin và kali huyết thanh. Candesartan cilexetil có thể được sử dụng với thuốc điều trị suy tim khác, bao gồm thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và digitalis hoặc một chế phẩm phối hợp các hoạt chất này. Candesartan cilexetil có thể được dùng đồng thời với một thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng mặc dù đã điều trị tối ưu suy tim khi thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid không được dung nạp. Sự kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (ví dụ spironolacton) và candesartan không được khuyến cáo và chỉ nên được xem xét sau khi đánh giá cẩn thận về lợi ích có thể và nguy cơ tiềm ẩn.

Các đối tượng đặc biệt

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở 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 candesartan 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.

Candesartan nên được dùng một lần mỗi ngày cùng hoặc không cùng với thức ăn.

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

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với candesartan cilexetil hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần **Thành phần công thức thuốc**.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.
- Suy gan nặng và/hoặc ứ mật.
- Trẻ em dưới 1 tuổi.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời candesartan cilexetil với các thuốc 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

Thuốc phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (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 suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo phong tỏa kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu trị liệu phong tỏa kép được xem là hoàn toàn cần thiết, thì việc này cần có sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và bệnh nhân nên được thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, chất 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 thận do đái tháo đường.

Suy thận

Cũng như các thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron khác, những thay đổi trong chức năng thận có thể được dự đoán trước ở những

bệnh nhân nhạy cảm được điều trị với candesartan cilexetil.

Khi dùng candesartan cilexetil cho bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh. Có ít kinh nghiệm dùng thuốc ở bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối (Cl_{creatinin} <15 ml/ phút). Ở những bệnh nhân này, candesartan cilexetil nên được chuẩn liều cẩn thận với việc theo dõi huyết áp chặt chẽ.

Đánh giá bệnh nhân bị 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 chuẩn liều candesartan cilexetil, nên theo dõi nồng độ 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 μmol / l (> 3 mg/ dl).

Sử dụng cho bệnh nhi kể cả bệnh nhi suy thận

Candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu ở trẻ em có mức lọc cầu thận dưới 30 ml/ phút/ 1,73m².

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

Nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn, 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 candesartan cilexetil được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế ACE. 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 phải được giám sát bởi bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, các chất 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 thăm phân, huyết áp có thể đặc biệt nhạy cảm với thuốc chẹn thụ thể AT₁ do giảm thể tích huyết tương và hoạt hóa hệ thống renin-angiotensin-aldosteron. Vì vậy, candesartan cilexetil nên được chuẩn liều cẩn thận với việc theo dõi kỹ lưỡng huyết áp ở bệnh nhân thăm phân máu.

Hẹp động mạch thận

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

Ghép thận

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng candesartan cilexetil ở những bệnh nhân mới được ghép thận.

Hạ huyết áp

Hạ huyết áp có thể xảy ra khi điều trị với candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy tim. Nó cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân tăng huyết áp bị suy giảm thể tích nội mạch do đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao. Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị và nên điều chỉnh tình trạng giảm thể tích tuần hoàn.

Đối với trẻ em có khả năng bị suy giảm thể tích nội mạch (ví dụ bệnh nhân được điều trị với thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những trẻ bị suy giảm chức năng thận), nên

bắt đầu điều trị với candesartan cilexetil dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và nên cân nhắc dùng liều khởi đầu thấp hơn.

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 với thuốc AIIRAs do sự phong tỏa hệ thống renin-angiotensin. Hạ huyết áp rất hiếm gặp 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 được chỉ định ở những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá về mặt huyết động, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Cường aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân cường aldosteron nguyên phát thường sẽ không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp có tác dụng ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron. Do đó, việc sử dụng candesartan cilexetil không được khuyến cáo cho nhóm bệnh nhân này.

Tăng kali máu

Sử dụng đồng thời candesartan cilexetil với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các 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. Theo dõi kali nên được thực hiện cho phù hợp.

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

Thận trọng 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-aldosteron (ví dụ như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm cả hẹp động mạch thận), điều trị với các thuốc khác mà có ảnh hưởng đến hệ thống này có có liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, thiếu máu, thiếu niệu hoặc suy thận cấp hiếm gặp. Không thể loại trừ khả năng xảy ra các tác động tương tự với AIIRAs. Như với bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào, huyết áp giảm 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.

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan có thể được tăng cường bởi các thuốc khác có đặc tính hạ huyết áp, cho dù được kê đơn như một loại thuốc hạ huyết áp hay được kê cho những chỉ định khác.

Mang thai

AIIRAs không nên được bắt đầu trong khi mang thai. Trừ khi liệu pháp AIIRA tiếp tục được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế có đặc tính an toàn đã được thiết lập để sử

dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị với AIIRA ngay lập tức, và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Ở những bệnh nhân có kinh nguyệt, khả năng mang thai nên được đánh giá thường xuyên. Cần thông tin đến bệnh nhân và/ hoặc hành động để ngăn ngừa nguy cơ phơi nhiễm khi mang thai.

Tá dược

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

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

Phụ nữ có thai

Việc sử dụng AIIRAs không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ. Việc sử dụng AIIRAs bị chống chỉ định trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

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 sự gia tăng nguy cơ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ với AIIRA, những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục liệu pháp AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các điều trị hạ huyết áp thay thế có đặc tính an toàn được thiết lập để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị với AIIRAs ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Tiếp xúc với liệu pháp AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ được biết là gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

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

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng AIIRAs nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp.

Phụ nữ cho con bú

Bởi vì không có thông tin liên quan về việc sử dụng candesartan trong thời kỳ cho con bú, nên candesartan không được khuyến cáo và các phương pháp điều trị thay thế có đặc tính an toàn tốt hơn đã được thiết lập trong thời kỳ cho con bú có thể được ưu tiên, đặc biệt là khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

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

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

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Các hợp chất đã được nghiên cứu trong các nghiên cứu được động học lâm sàng bao gồm

hydroclorothiazid, warfarin, digoxin, thuốc tránh thai (tức là ethinylestradiol/ levonorgestrel), glibenclamid, nifedipin và enalapril. Không có tương tác dược động học đáng kể nào về mặt lâm sàng với các thuốc này đã được xác định.

Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chất bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác (ví dụ: heparin) có thể làm tăng nồng độ kali. Việc theo dõi nồng độ kali phải được thực hiện khi thích hợp.

Sự gia tăng có thể hồi phục của nồng độ trong huyết thanh và độc tính của liti đã được báo cáo khi dùng đồng thời liti với thuốc ức chế ACE. Ảnh hưởng tương tự có thể xảy ra với AIIRAs. Không khuyến khích sử dụng candesartan với liti. Nếu sự kết hợp này được chứng minh là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ liti huyết thanh.

Khi AIIRA được sử dụng đồng thời với các 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, sử dụng đồng thời AIIRA và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ tổn thương thận, bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận yếu trước đó. Sự kết hợp các thuốc này 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 thuốc phong tỏa kép hệ thống 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 cao hơn các tác dụng không mong muốn 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.

Trẻ em

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

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

Điều trị tăng huyết áp

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, các phản ứng không mong muốn nhẹ và thoáng qua. Tỷ lệ tổng quan của các tác dụng ngoại ý cho thấy không có mối liên quan với liều dùng hoặc tuổi tác. Việc bỏ điều trị do các tác dụng không mong muốn cũng tương tự giữa candesartan cilexetil (3,1%) và giả dược (3,2%).

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

Bảng dưới đây trình bày các tác dụng không mong muốn từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành.

Tần suất được quy định như sau: rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10.000$) và chưa biết tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Nhóm hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm trùng đường hô hấp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Rất hiếm gặp	Tăng kali máu, hạ natri máu
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Chóng mặt/ hoa mắt, nhức đầu
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	Ho
Rối loạn tiêu hoá	Rất hiếm gặp	Buồn nôn
	Chưa biết	Tiêu chảy
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp	Tăng enzym 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 giảm chức năng thận, bao gồm suy thận ở những bệnh nhân nhạy cảm

Các chỉ số xét nghiệm

Nhìn chung, không có ảnh hưởng lâm sàng quan trọng của candesartan cilexetil đối với các chỉ số xét nghiệm thông thường. Đối với các chất ức chế khác của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, hemoglobin giảm nhẹ đã được quan sát. Thường không cần theo dõi sự thay đổi các chỉ số xét nghiệm thông thường đối với bệnh nhân dùng candesartan. 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 hiệu quả lâm sàng 4 tuần và một nghiên cứu nhân mở kéo dài 1 năm. Ở gần như tất cả các nhóm hệ thống cơ quan khác nhau, tần suất các tác dụng không mong muốn ở trẻ em nằm trong phạm vi thường gặp/ ít gặp. Mặc dù bản chất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn là tương tự như ở người lớn (xem bảng trên), tần suất của tất cả các tác dụng không mong muốn cao hơn ở nhóm trẻ em và thanh thiếu niên, đặc biệt ở:

- Nhức đầu, chóng mặt và nhiễm trùng đường hô hấp trên “rất thường gặp” ở trẻ em và “thường gặp” ở người lớn.
- Ho “rất thường gặp” ở trẻ em và “rất hiếm gặp” ở người lớn.
- Phát ban “thường gặp” ở trẻ em và “rất hiếm gặp” ở người lớn.
- Tăng kali máu, hạ natri máu và bất thường chức năng gan là “ít gặp” ở trẻ em và “rất hiếm gặp” ở người lớn.
- Rối loạn nhịp xoang, viêm mũi họng, sốt là “thường gặp” và đau đầu họng là “rất thường gặp” ở trẻ em; nhưng không có báo cáo nào ở người lớn. Tuy nhiên, đây là những tình trạng tạm thời và thường gặp ở trẻ nhỏ.

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

Hồ sơ tác dụng không mong muốn của candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy tim người lớn phù hợp với dược lý của thuốc và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân. Trong chương trình lâm sàng CHARM, so sánh candesartan cilexetil với 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 không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo là tăng kali huyết, hạ huyết áp và suy thận đặc biệt thường gặp hơn ở những bệnh nhân trên 70 tuổi, bệnh nhân tiểu đường hoặc những đối tượng dùng các thuốc khác có ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, đặc biệt là thuốc ức chế ACE và/ hoặc spironolacton.

Bảng dưới đây trình bày các tác dụng không mong muốn từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành.

Nhóm hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Thường gặp	Tăng kali máu
	Rất hiếm gặp	Hạ natri máu
Rối loạn thần kinh	Rất hiếm gặp	Chóng mặt, nhức đầu
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	Ho
	Chưa biết	Tiêu chảy
Rối loạn tiêu hoá	Rất hiếm gặp	Buồn nôn
Rối loạn gan-mật	Rất hiếm gặp	Tăng men gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm gặp	Phù mạch, phát ban, mày đay, ngứa

Nhóm hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
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 giảm chức năng thận, bao gồm suy thận ở những bệnh nhân nhạy cảm

Các chỉ số xét nghiệm

Tăng kali máu và suy thận thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị với candesartan để điều trị suy tim. Nên theo dõi định kỳ creatinin và kali huyết thanh.

11. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Dựa trên các xem xét về dược lý, biểu hiện chính của quá liều có thể là triệu chứng hạ huyết áp và chóng mặt. Trong các báo cáo ca riêng lẻ (liều dùng lên đến 672 mg candesartan cilexetil) ở người lớn, sự phục hồi của bệnh nhân là không có biến cố.

Điều trị

Nếu xảy ra triệu chứng hạ huyết áp, nên điều trị triệu chứng và theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Bệnh nhân nên được đặt nằm ngửa, nâng cao chân. Nếu bệnh nhân không đáp ứng điều trị, nên tăng thể tích huyết tương bằng cách truyền dịch như truyền dung dịch muối đẳng trương. Các thuốc tăng cường giao cảm có thể được sử dụng nếu các biện pháp nêu trên không đáp ứng thảo đáng.

Candesartan không bị loại bỏ bằng thẩm tách máu.

12. Tính chất

Dược lực học

Nhóm điều trị dược lý: Chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

Mã ATC: C09CA06

Cơ chế tác dụng

Angiotensin II là hormon có hoạt tính chính trên mạch máu của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron và có vai trò trong sinh lý bệnh học 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 aldosteron, điều hòa cân bằng nội môi của muối và nước và kích thích sự tăng trưởng tế bào, được thực hiện qua trung gian thụ thể AT₁.

Tác dụng dược lực học

Candesartan cilexetil là một tiền dược (pro-drug) thích hợp dùng đường uống. Nó nhanh chóng được chuyển đổi thành chất có hoạt tính, candesartan, bằng cách thủy phân ester trong quá trình hấp thu qua đường tiêu hóa. Candesartan là một chất đối kháng thụ thể angiotensin (AIIIRA), chọn lọc đối với các thụ thể AT₁, có liên kết chặt chẽ và phân tách chậm khỏi thụ thể. Nó không có hoạt tính chủ vận.

Candesartan không ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), chất chuyển đổi angiotensin I thành angiotensin II và phân hủy bradykinin. Thuốc không có tác dụng trên ACE và không ảnh hưởng đến đáp ứng đối với bradykinin hoặc 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 ngăn chặn các thụ thể hormone hoặc kênh ion khác được biết là quan trọng trong điều hòa tim mạch. Sự đối kháng của thụ thể angiotensin II (AT_1) dẫn đến việc tăng (có liên quan đến liều dùng) nồng độ renin huyết tương, angiotensin I và angiotensin II và giảm nồng độ aldosteron huyết tương.

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng

Tăng huyết áp

Trong bệnh tăng huyết áp, candesartan gây giảm huyết áp động mạch kéo dài, phụ thuộc vào liều lượng. Tác dụng chống tăng huyết áp là do giảm sức cản ngoại vi toàn thân, và không làm tăng tần số tim do phản xạ. Không thấy có hạ huyết áp nghiêm trọng hoặc quá mức ở liều đầu tiên hoặc tác dụng ngược sau khi ngừng điều trị.

Sau khi dùng một liều candesartan cilexetil, thuốc thường bắt đầu có tác dụng trong khoảng 2 giờ. Với việc điều trị liên tục, hầu hết tác dụng hạ huyết áp với liều dùng bất kỳ thường đạt được trong vòng 4 tuần và được duy trì trong điều trị dài hạn. Theo một phân tích tổng hợp, tác dụng cộng thêm trung bình khi tăng liều từ 16 mg lên 32 mg một lần mỗi ngày thì nhỏ. Tuy theo sự thay đổi giữa các cá thể, một số bệnh nhân có thể có tác dụng lớn hơn mức trung bình. Dùng candesartan cilexetil một lần mỗi ngày giúp giảm huyết áp hiệu quả và kéo dài trong 24 giờ, với sự khác biệt nhỏ giữa tác dụng tối đa và tác dụng mức đáy 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, mù đôi trên tổng số 1.268 bệnh nhân 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 dùng candesartan cilexetil cùng với hydrochlorothiazid, tác dụng hạ huyết áp được tăng lên. Tác dụng hạ huyết áp cũng tăng lên khi kết hợp candesartan cilexetil với amlodipin hoặc felodipin.

Các thuốc chẹn hệ thống renin-angiotensin-aldosteron có tác dụng hạ huyết áp ít rõ rệt hơn ở bệnh nhân người da đen (dân số thường có nồng độ renin thấp) so với bệnh nhân không phải người da đen bao gồm candesartan. Trong một thử nghiệm lâm sàng, mở nhãn trên 5.156 bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm trương, việc giảm huyết áp khi điều trị với candesartan ở người da đen ít hơn đáng kể so với bệnh nhân không phải người 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 máu thận và phần suất lọc bị giảm. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 3 tháng ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm theo đái tháo đường type 2 và có albumin niệu vi thể, điều trị hạ huyết áp với candesartan cilexetil làm giảm bài tiết albumin qua nước tiểu (tỷ lệ albumin/ creatinin, trung bình 30%, Khoảng tin cậy (CI)

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 tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong do bệnh 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 tiên lượng ở người cao tuổi). Bệnh nhân dùng candesartan cilexetil hoặc giả được với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác được bổ sung khi cần thiết. Huyết áp giảm từ 166/90 mmHg xuống 145/80 mmHg ở nhóm dùng candesartan và từ 167/90 xuống 149/82 mmHg ở nhóm chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiêu chí chính, các biến cố 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 1.000 bệnh nhân mỗi năm ở nhóm candesartan so với 30,0 biến cố trên 1.000 bệnh nhân mỗi năm ở nhóm chứng (nguy cơ tương đối 0,89, CI 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)) được tiến hành sử dụng kết hợp chất ức chế ACE và thuốc chẹn 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 tổn thương cơ quan nội tạng. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu trên bệnh nhân có đái tháo đường type 2 và bệnh thận đái tháo đường.

Các nghiên cứu này không cho thấy tác dụng có lợi đáng kể ở thận và/ hoặc tim mạch và tỉ lệ tử vong, trong khi có tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/ hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu. Do các đặc tính dược lực học tương tự của chúng, những kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế ACE khác và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

Do đó không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn 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 chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu đã kết thúc sớm vì nguy cơ gia tăng các kết quả bất lợi. Tử vong do bệnh tim mạch và đột quỵ đều xảy ra ở nhóm aliskiren nhiều hơn về số lượng so với nhóm giả được và các tác dụng không mong muốn và các tác dụng phụ nghiêm trọng đáng chú ý (tăng kali huyết, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả được.

Trẻ em bị tăng huyết áp

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 liều uống hỗn dịch candesartan cilexetil 0,05; 0,20 hoặc 0,40 mg/ kg một lần mỗi ngày. Phương pháp phân tích chính là độ dốc của sự thay đổi huyết áp tâm thu (SBP) theo liều dùng. Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương giảm 6,0/ 5,2 xuống 12,0/ 11,1 mmHg so với ban đầu khi dùng ba liều candesartan cilexetil. Tuy nhiên, vì không có nhóm dùng giả dược, mức độ thực sự của tác động trên huyết áp vẫn chưa chắc chắn, điều này gây khó khăn cho việc đánh giá kết luận về cân bằng lợi ích-nguy cơ ở nhóm tuổi này.

Ở trẻ em từ 6 đến < 17 tuổi, 240 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng giả dược hoặc liều thấp, trung bình hoặc cao của candesartan cilexetil theo tỷ lệ 1: 2: 2: 2. Đối với trẻ có cân nặng < 50 kg, liều của candesartan cilexetil là 2, 8, hoặc 16 mg một lần mỗi ngày. Ở trẻ có cân nặng > 50 kg, liều candesartan cilexetil là 4, 16 hoặc 32 mg một lần mỗi ngày. Candesartan ở liều gộp làm SiSBP giảm 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) và SiDBP ($P = 0,0029$) giảm 6,6 mmHg so với mức đường cơ sở. 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 cao hơn đáng kể so với giả dược. Đáp ứng tối đa trong việc giảm huyết áp ở trẻ em dưới 50 kg đạt được ở liều 8 mg và trên 50 kg đạt được ở liều 16 mg, và tiếp tục có tác dụng sau thời điểm đó. Trong số những người đăng ký, 47% là bệnh nhân người 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 có xu hướng ảnh hưởng ít hơn đến huyết áp ở bệnh nhân người da đen so với bệnh nhân không phải người da đen.

Suy tim

Điều trị với candesartan cilexetil làm giảm tỷ lệ tử vong, giảm tỷ lệ 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 bệnh suy tim – chương trình Đánh giá giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật (CHARM).

Chương trình nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược này ở bệnh nhân suy tim mạn tính (CHF) có 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 với 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 đang điều trị CHF tối ưu ở đường cơ sở được phân ngẫu nhiên để dùng giả dược hoặc candesartan cilexetil (được chuẩn liều 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 trong thời gian 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, kết quả tỷ lệ tử vong do tim mạch hoặc lần nhập viện do CHF đầu tiên đã giảm đáng kể với candesartan so với giả dược, tỷ lệ nguy cơ (HR) 0,77 (CI 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 dùng candesartan, 33,0% (CI 95%: 30,1 đến 36,0) và bệnh nhân dùng giả dược 40,0% (CI 95%: 37,0 đến 43,1) có kết quả này, chênh lệch tuyệt đối 7,0% (CI 95%: 11,2 đến 2,8). Mười bốn bệnh nhân cần được điều trị trong suốt thời gian nghiên cứu để ngăn ngừa một bệnh nhân khỏi tử vong do biến cố tim mạch hoặc phải nhập viện để điều trị suy tim. Kết quả tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện lần đầu tiên do CHF cũng được giảm đáng kể với candesartan, HR 0,80 (CI 95%: 0,70 đến 0,92, $p = 0,001$). Ở bệnh nhân dùng candesartan, 36,6% (CI 95%: 33,7 đến 39,7) và bệnh nhân dùng giả dược 42,7% (CI 95%: 39,6 đến 45,8) có kết quả này, chênh lệch tuyệt đối 6,0% (CI 95%: 10,3 đến 1,8). Cả tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh (nhập viện CHF) của các điểm cuối tổng hợp này đã góp phần vào tác dụng có lợi của candesartan. Điều trị bằng candesartan cilexetil dẫn đến cải thiện nhóm chức năng NYHA ($p = 0,008$).

Trong CHARM-Added, tỉ lệ tử vong do bệnh tim mạch hoặc nhập viện lần đầu tiên do CHF giảm đáng kể với candesartan so với giả dược, HR 0,85 (CI 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% (CI 95%: 35,2 đến 40,6) và bệnh nhân giả dược 42,3% (CI 95%: 39,6 đến 45,1) tại điểm cuối có kết quả này, chênh lệch tuyệt đối 4,4% (CI 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 khỏi tử vong do biến cố tim mạch hoặc phải nhập viện để điều trị suy tim. Tại điểm cuối tổng hợp, tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện lần đầu tiên do CHF cũng giảm đáng kể với candesartan, HR 0,87 (CI 95%: 0,78 đến 0,98, $p = 0,021$). Ở bệnh nhân dùng candesartan, 42,2% (CI 95%: 39,5 đến 45,0) và ở bệnh nhân dùng giả dược 46,1% (CI 95%: 43,4 đến 48,9) có kết quả này, chênh lệch tuyệt đối 3,9% (CI 95%: 7,8 đến 0,1). Cả tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh tại các điểm cuối tổng hợp này đều góp phần vào tác dụng có lợi của candesartan. Điều trị với cilexetil candesartan dẫn đến cải thiện nhóm chức năng NYHA ($p = 0,020$).

Trong CHARM-Preserved, không đạt được mức giảm có ý nghĩa thống kê ở điểm cuối tổng hợp cho tỉ lệ tử vong do tim mạch hoặc nhập viện lần đầu tiên do CHF, HR 0,89 (CI 95%: 0,77 đến 1,03, $p = 0,118$).

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

Các tác dụng có lợi của candesartan là nhất quán 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 thu được cho dù bệnh nhân có dùng hoặc không dùng thuốc ức chế ACE ở liều đích theo khuyến cáo của hướng dẫn điều trị hay không.

Ở bệnh nhân CHF và suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tống máu thất trái, $LVEF \leq 40\%$), candesartan làm giảm sức cản mạch hệ thống và áp lực riêng của mao mạch phổi, tăng hoạt tính renin huyết tương và nồng độ angiotensin II, và giảm nồng độ aldosteron.

Dược động học

Hấp thu và phân bố

Sau khi uống, candesartan cilexetil được chuyển đổi thành chất có hoạt tính candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan là khoảng 40% sau khi uống dung dịch candesartan cilexetil. Sinh khả dụng tương đối của dạng viên so với dung dịch uống với cùng liều là khoảng 34%, với sự thay đổi rất ít. Do đó, sinh khả dụng tuyệt đối ước tính của dạng viên là 14%. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh (C_{max}) đạt được sau 3 đến 4 giờ sau khi uống dạng viên. Nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng tuyến tính khi tăng liều trong phạm vi liều điều trị. Không thấy có sự khác biệt liên quan đến giới tính trong dược động học của candesartan. Diện tích dưới đường cong trong huyết thanh so với thời gian (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 hoá và thải trừ

Candesartan chủ yếu được thải trừ dưới 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 tác dụng trên CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu *in vitro*, dự đoán sẽ không xảy ra tương tác *in vivo* với các thuốc có sự chuyển hóa phụ thuộc vào cytochrom P450 của các isoenzym 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 đa liều.

Độ thanh thải của candesartan trong huyết tương khoảng 0,37 ml/ phút/ kg, với độ thanh thải ở thận khoảng 0,19 ml/ phút/ kg. Sự thải trừ candesartan qua thận vừa bằng cách lọc ở cầu thận vừa bằng cách 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 tính trong

khi khoảng 56% liều 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 tương ứng khoảng 50% và 80% so với người trẻ. Tuy nhiên, đáp ứng huyết áp và tỷ lệ các tác dụng ngoại ý là tương tự nhau sau khi dùng một liều candesartan nhất định ở bệnh nhân trẻ và cao tuổi.

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, C_{max} và AUC của candesartan tăng khi dùng liều lặp lại tương ứng 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 bán thải cuối của candesartan tăng gần gấp đôi ở bệnh nhân suy thận nặng. AUC của candesartan ở bệnh nhân thẩm phẩu máu 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. Không 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 6 đến < 17 tuổi trong hai nghiên cứu dược động học đơn liều.

Ở trẻ từ 1 đến < 6 tuổi, 10 trẻ có cân nặng từ 10 đến < 25 kg được dùng một liều duy nhất 0,2 mg/ kg, dạng hỗn dịch uống. Không có mối tương quan giữa C_{max} và AUC với tuổi hoặc cân nặng. Không có dữ liệu độ thanh thải được nghiên cứu. Do đó, khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và cân nặng/ tuổi trong nhóm dân số này là không rõ.

Ở trẻ em từ 6 đến < 17 tuổi, 22 trẻ được dùng một liều duy nhất viên 16 mg. Không có mối tương quan giữa C_{max} và AUC theo tuổi. Tuy nhiên, trọng lượng đường như tương quan đáng kể với C_{max} ($p = 0,012$) và AUC ($p = 0,011$). Không có dữ liệu độ thanh thải được nghiên cứu, do đó khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và cân nặng/ tuổi trong dân số này là chưa rõ. Trẻ em > 6 tuổi bị phơi nhiễm tương tự như người lớn khi dùng cùng liều.

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

13. Quy cách đóng gói:

- Vi nhôm – nhôm, 10 viên/ vi. Hộp: 1 vi, 3 vi, 10 vi.
- Vi nhôm – PVDC, 10 viên/ vi. Hộp: 1 vi, 3 vi, 10 vi.

14. Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

15. Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A

Khu Công Nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai

Điện thoại: 02513-566202

AMPHARCO U.S.A

Trang 8 / 8