

Rx

CANTAB 16 mg TABLET

(Viên nén không bao candesartan cilexetil)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để 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.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén không bao chứa:

Thành phần hoạt chất: Candesartan cilexetil 16 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, maize starch, polyethylene glycol 8000 P, low substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC), calcium carboxymethyl cellulose, red iron oxide (E172), magnesium stearate.

2. Dạng bào chế: Viên nén không bao.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén màu hồng, tròn, một mặt có khía. Viên nén có thể bẻ được thành hai nửa liều bằng nhau.

3. Chỉ định

Candesartan cilexetil được chỉ định:

- Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người trưởng thành.
- Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến < 18 tuổi.

- Điều trị bệnh nhân trưởng thành bị suy tim và suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tổng máu thất trái $\leq 40\%$) khi các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin (ACE) không được dung nạp hoặc liệu pháp bổ sung cho thuốc ức chế enzym chuyển đổi ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, mặc dù điều trị tối ưu, khi thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid không được dung nạp.

4. Liều dùng – Cách dùng

Liều dùng

Tăng huyết áp

Liều ban đầu được khuyến cáo và liều duy trì thông thường của candesartan cilexetil 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 có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ, có thể tăng liều tới 16 mg x 1 lần/ngày và tối đa là 32 mg mỗi ngày. Điều trị nên được điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp.

Candesartan cilexetil cũng có thể được dùng cùng với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Bổ sung hydrochlorothiazid đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nhiều hàm lượng candesartan cilexetil khác nhau.

Người cao tuổi

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

Bệnh nhân suy giảm thể tích nội mạch

Một liều ban đầu 4 mg có thể được xem xét ở những bệnh nhân có nguy cơ bị hạ huyết áp, như ở những bệnh nhân bị suy giảm thể tích.

Bệnh nhân suy thận

Liều khởi đầu là 4 mg ở bệnh nhân suy thận, bao gồm cả bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Liều dùng nên được điều chỉnh theo đáp ứng. Kinh nghiệm còn hạn chế ở những bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối ($Cl_{creatinin} < 15$ mL/phút).

Bệnh nhân suy gan

Liều khởi đầu là 4 mg x 1 lần/ngày được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ đến trung bình. Liều dùng có thể được điều chỉnh theo đáp ứng. Candesartan cilexetil chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

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 phải da đen. Do đó, tăng liều candesartan cilexetil và điều trị đồng thời có thể cần thiết để kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không phải 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 những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ, có thể tăng liều tối đa 8 mg 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 đến 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 trẻ em.

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

Đối với trẻ em có thể bị suy giảm thể tích nội mạch (như bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những trẻ bị suy thận), nên bắt đầu điều trị bằng candesartan cilexetil dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và liều khởi đầu thấp hơn so với liều khởi đầu chung.

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

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.

Trẻ em dưới 1 tuổi đến < 6 tuổi

An toàn và hiệu quả ở trẻ em từ 1 đến < 6 tuổi chưa được thiết lập.

Candesartan cilexetil chống chỉ định ở trẻ em dưới 1 tuổi.

Suy tim

Liều khởi đầu thông thường của candesartan cilexetil là 4 mg/ngày. Thực hiện tăng liều lên tới liều đích 32 mg 1 lần/ngày (liều tối đa) hoặc liều dung nạp được tối đa bằng cách tăng gấp đôi liều trong khoảng thời gian ít nhất 2 tuần. Đánh giá bệnh nhân bị suy tim phải luôn luôn đánh giá chức năng thận bao gồm theo dõi creatinin huyết thanh và kali. Candesartan cilexetil có thể được dùng cùng với các thuốc điều trị suy tim khác, bao gồm thuốc ức chế enzym chuyển đổi, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và digitalis hoặc kết hợp các thuốc này. Candesartan cilexetil có thể được dùng cùng với thuốc ức chế enzym chuyển đổi ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng mặc dù điều trị suy tim tiêu chuẩn tối ưu khi thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid không được dung nạp. Không khuyến cáo kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển đổi, thuốc lợi tiểu kiềm kali (như spironolacton) với candesartan cilexetil và chỉ nên được xem xét sau khi đánh giá cẩn thận về lợi ích và rủi ro tiềm ẩn.

Bệnh nhân đặc biệt

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu cho bệnh nhân cao tuổi hoặc ở những 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 candesartan cilexetil ở trẻ em sơ sinh đến 18 tuổi chưa được thiết lập trong điều trị suy tim. Không có dữ liệu có sẵn.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Candesartan cilexetil nên được sử dụng 1 lần/ngày cùng hoặc không cùng thức ăn.

Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng bởi thực phẩm.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với candesartan cilexetil hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Ba tháng giữa và cuối thai kỳ
- Suy gan nghiêm trọng và/hoặc ứ mật
- Trẻ em dưới 1 tuổi
- Việc sử dụng đồng thời candesartan cilexetil với các sản phẩm chứa aliskiren là chống chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 mL/phút/1,73m²)

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Suy thận

Cũng như các tác nhân khác ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, những thay đổi trong chức năng thận có thể được dự đoán ở những bệnh nhân nhạy cảm được điều trị bằng candesartan cilexetil.

Khi candesartan cilexetil được sử dụng ở bệnh nhân tăng huyết áp bị suy thận, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin trong huyết thanh. Kinh nghiệm còn hạn chế ở những bệnh nhân bị suy thận rất nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối ($Cl_{\text{creatinin}} < 15 \text{ mL/phút}$). Ở những bệnh nhân này, nên thận trọng tăng liều candesartan cilexetil cùng với theo dõi huyết áp chặt chẽ.

Đánh giá bệnh nhân suy tim nên bao gồm các đánh giá định kỳ về chức năng thận, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi từ 75 tuổi trở lên và bệnh nhân bị suy thận. Trong quá trình tăng liều của candesartan cilexetil, nên theo dõi nồng độ creatinin và kali huyết thanh. Các thử nghiệm lâm sàng trong suy tim không bao gồm bệnh nhân có creatinin huyết thanh $> 265 \text{ mol/L}$ ($> 3 \text{ mg/dL}$).

Điều trị đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển đổi trong suy tim

Nguy cơ các tác dụng không mong muốn, đặc biệt là hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp), có thể tăng khi candesartan cilexetil được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế enzym chuyển đổi.

Không khuyến cáo kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển đổi, thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid với candesartan cilexetil. Sử dụng các kết hợp này phải được giám sát bởi bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển đổi và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bệnh thận đái tháo đường.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển đổi, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo ức chế kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế enzym chuyển đổi, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu điều trị ức chế kép được xem là cần thiết, chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển đổi và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bệnh thận đái tháo đường.

Thăm phân

Trong quá trình thăm phân huyết áp có thể đặc biệt nhạy cảm với ức chế thụ thể AT_1 do giảm thể tích huyết tương và kích hoạt hệ renin-angiotensin-aldosteron. Do đó, nên thận trọng tăng liều candesartan cilexetil và theo dõi chặt chẽ huyết áp ở bệnh nhân thăm phân máu.

Hẹp động mạch thận

Các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosteron, bao gồm cả thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (viết tắt: AIIIRA), có thể làm tăng urê máu và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận chỉ còn 1 thận hoạt động.

Ghép thận

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

Hạ huyết áp

Hạ huyết áp có thể xảy ra trong khi điều trị bằng candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy tim. Cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân tăng huyết áp bị suy giảm thể tích nội mạch như những người sử dụng thuốc lợi tiểu liều cao. Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị và điều chỉnh giảm thể tích máu khi cần.

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

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 ức chế hệ renin-angiotensin. Rất hiếm khi xảy ra hạ huyết áp nghiêm trọng cần 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, cần đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá 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 sẽ không đáp ứng với các thuốc hạ huyết tác động thông qua sự ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron. Do đó, việc sử dụng candesartan cilexetil không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

Tăng kali máu

Sử dụng đồng thời candesartan cilexetil với thuốc lợi tiểu kiềm kali, thực phẩm bổ sung kali, muối thay thế có chứa kali hoặc các sản phẩm thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali (như heparin) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp. Theo dõi nồng độ kali nên được thực hiện.

Ở bệnh nhân suy tim được điều trị bằng candesartan cilexetil, tăng kali máu có thể xảy ra. Cần theo dõi định kỳ kali huyết thanh. Không khuyến cáo kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển đổi, thuốc lợi tiểu kiềm kali (như spironolacton) với candesartan cilexetil và chỉ nên được xem xét sau khi đánh giá cẩn thận về lợi ích và rủi ro tiềm ẩn.

Khuyến cáo chung

Ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (như bệnh nhân bị suy tim sung huyết nghiêm trọng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), điều trị bằng các sản phẩm thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosteron có liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, nitơ máu, thiếu niệu hoặc, hiếm khi, suy thận cấp. Khả năng của các ảnh hưởng tương tự không thể được loại trừ với các AIIRA. Như với bất kỳ tác nhân hạ huyết áp nào, giảm huyết áp 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 hoặc được kê đơn cho các chỉ định khác.

Mang thai

Các AIIRA không nên được sử dụng trong khi mang thai. Trừ khi tiếp tục điều trị bằng AIIRA được xem là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được thay đổi phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế khác đã được xác định an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị bằng các AIIRA ngay và bắt đầu điều trị thay thế nếu cần thiết.

Ở những bệnh nhân sau khi bắt đầu có kinh nguyệt (sau dậy thì), khả năng mang thai nên được đánh giá định kỳ. Cần cung cấp thông tin phù hợp và/hoặc thực hiện các biện pháp để ngăn ngừa nguy cơ phơi nhiễm trong thai kỳ.

Sử dụng ở trẻ em, bao gồm cả bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Candesartan chưa được nghiên cứu ở trẻ em có mức lọc cầu thận dưới 30 mL/phút/1,73m². Đối với trẻ em có khả năng giảm thể tích nội mạch (ví dụ: bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những người có suy giảm chức năng thận), nên khởi đầu điều trị bằng candesartan cilexetil dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ và nên xem xét liều khởi đầu thấp hơn.

Cảnh báo đặc biệt liên quan đến tá dược

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

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không khuyến cáo sử dụng các AIIRA trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng các AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế enzym chuyển đổi trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên một sự gia tăng nhỏ nguy cơ không thể được loại trừ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ với các AIIRA, các nguy cơ tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi liệu pháp điều trị bằng AIIRA được coi là cần thiết, những bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế, đã được chứng minh an toàn cho việc sử dụng trong thai kỳ. Khi phát hiện có thai, nên ngừng ngay lập tức các AIIRA và, bắt đầu liệu pháp thay thế nếu phù hợp.

Phơi nhiễm với các AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ được biết là gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, ít dịch ối, chậm phát triển sọ) và độc tính thai (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu tiếp xúc với các AIIRA 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 AIIRA nên được theo dõi chặt chẽ về hạ huyết áp.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Do không có thông tin liên quan đến việc sử dụng candesartan cilexetil trong khi cho con bú, không khuyến cáo dùng candesartan cilexetil và ưu tiên thực hiện phương pháp điều trị thay thế đã được xác định an toàn trong thời gian cho con bú, đặc biệt đối với trẻ sơ sinh hoặc sinh non.

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

Không có nghiên cứu nào về tác dụng của candesartan đối với khả năng lái xe và vận hành 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

Tương tác

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

Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu kiềm kali, thực phẩm bổ sung kali, muối thay thế có chứa kali hoặc các sản phẩm thuốc khác (như heparin) có thể làm tăng nồng độ kali. Theo dõi kali nên được thực hiện.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) với AIIRA, chất ức chế ACE hoặc aliskiren

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

Các báo cáo đã ghi nhận sự gia tăng có thể hồi phục trong nồng độ lithi trong huyết thanh và độc tính khi sử dụng đồng thời lithi với các chất ức chế ACE. Một ảnh hưởng tương tự có thể xảy ra với các AIIRA. Không nên sử dụng candesartan với lithi. Nếu sự kết hợp được chứng minh là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh.

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

Tương tự như các chất ức chế ACE, việc sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRA) và các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có thể dẫn đến nguy cơ tăng cao làm suy giảm chức năng thận, bao gồm khả năng gây suy thận cấp, và tăng nồng độ kali trong huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân đã có chức năng thận kém trước đó. Nên

thận trọng khi dùng kết hợp, 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.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người trưởng thành.

Tương kỵ

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 kiểm soát, các tác dụng không mong muốn là nhẹ và thoáng qua. Tỷ lệ chung của các tác dụng không mong muốn cho thấy không có mối liên hệ với liều hoặc tuổi. Ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn là tương tự với candesartan cilexetil (3,1%) và giả dược (3,2%).

Trong một phân tích tổng hợp dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của bệnh nhân tăng huyết áp, các tác dụng không mong muốn với candesartan cilexetil được xác định dựa trên tỷ lệ các tác dụng không mong muốn với candesartan cilexetil cao hơn ít nhất 1% so với tỷ lệ mắc phải ở giả dược. Theo định nghĩa này, các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất là choáng váng/chóng mặt, đau đầu và nhiễm khuẩn 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 sử dụng là: 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 chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm khuẩn đường hô hấp
Rối loạn máu & hệ 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	Choáng váng/chóng mặt, nhức đầu
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa	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, nổi mề 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 nhạy cảm

Kết quả xét nghiệm

Nhìn chung, không có ảnh hưởng quan trọng về mặt lâm sàng của candesartan cilexetil đối với các kết quả xét nghiệm thông thường. Như các chất ức chế khác của hệ renin-angiotensin-aldosteron, đã ghi nhận được một sự giảm nhẹ hemoglobin. Không cần theo dõi thường xuyên các kết quả xét nghiệm đối với những bệnh nhân dùng candesartan cilexetil. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân bị suy thận, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin trong huyết thanh.

Trẻ em

An toàn của candesartan cilexetil được theo dõi ở 255 trẻ em và thanh thiếu niên tăng huyết áp, từ 6 đến < 18 tuổi, trong một nghiên cứu hiệu quả lâm sàng 4 tuần và nghiên cứu nhân mô 1 năm. Trong gần như tất cả các hệ cơ quan khác nhau, tần suất các tác dụng không mong muốn ở trẻ em nằm trong mức độ thường gặp/ít gặp. Mặc dù tính chất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn tương tự như ở người trưởng thành (xem bảng trên), 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 khuẩn đường hô hấp trên, là “rất thường gặp” ($\geq 1/10$) ở trẻ em và thường gặp ($\geq 1/100$ đến < $1/10$) ở người trưởng thành.

- Ho là “rất thường gặp” ($> 1/10$) ở trẻ em và rất hiếm gặp (< $1/10.000$) ở người trưởng thành.

- Phát ban là “thường gặp” ($\geq 1/100$ đến < $1/10$) ở trẻ em và rất hiếm gặp (< $1/10.000$) ở người trưởng thành.

- Tăng kali máu, hạ natri máu và chức năng gan bất thường là ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến < $1/100$) ở trẻ em và rất hiếm gặp (< $1/10.000$) ở người trưởng thành.

- Rối loạn nhịp xoang, viêm mũi họng, tăng thân nhiệt là “thường gặp” ($\geq 1/100$ đến < $1/10$) và đau vòm họng là “rất thường gặp” ($\geq 1/10$) ở trẻ em; nhưng không có báo cáo ở người trưởng thành. Tuy nhiên, những bệnh này thường chỉ xuất hiện tạm thời và phổ biến ở trẻ em. Thông tin an toàn đối với candesartan cilexetil ở trẻ em không khác biệt đáng kể so với người trưởng thành.

Điều trị suy tim

Thông tin tác dụng không mong muốn theo kinh nghiệm của candesartan cilexetil ở bệnh nhân suy tim trưởng thành phù hợp với đặc tính dược lý của thuốc và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân. Trong nghiên cứu lâm sàng CHARM, so sánh candesartan cilexetil với liều tối 32 mg (n = 3.804) với giả được (n = 3.796), 21,0% nhóm candesartan cilexetil và 16,1% nhóm dùng giả được đã ngừng điều trị vì tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo là tăng kali máu, hạ huyết áp và suy thận. Các tác dụng này phổ biến hơn ở những bệnh nhân trên 70 tuổi, bệnh nhân đái tháo đường hoặc những đối tượng sử dụng các sản phẩm thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosteron, đặc biệt là thuốc ức chế enzym chuyển đổi 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.

Hệ 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 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, nhức đầu
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa	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, nổi mề 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 những bệnh

		nhân nhạy cảm
--	--	---------------

Kết quả xét nghiệm

Tăng kali máu và suy thận là thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng candesartan cilexetil trong chỉ định suy tim. Nên theo dõi định kỳ creatinin huyết thanh và kali.

11. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Dựa trên những cân nhắc về đặc tính dược lý, biểu hiện chính của quá liều có thể là hạ huyết áp có triệu chứng và chóng mặt. Trong các báo cáo cá nhân quá liều (lên đến 672 mg candesartan cilexetil) ở người trưởng thành, quá trình hồi phục của bệnh nhân không có biến chứng đáng kể.

Điều trị

Nếu xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, cần tiến hành điều trị triệu chứng và theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa với chân nâng cao. Nếu điều này là không đủ, nên tăng thể tích huyết tương bằng cách tiêm truyền, như sử dụng dung dịch muối đẳng trương. Các sản phẩm thuốc điều trị giao cảm có thể được dùng nếu các biện pháp nêu trên không đủ.

Candesartan không được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

12. Đặc tính dược lực học

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

Mã ATC: C09CA06

Cơ chế tác động

Angiotensin II là hormon vận 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. Angiotensin II cũng có một vai trò trong sinh bệnh học của phì đại nội tạng và tổn thương. Các tác dụng sinh lý chính của angiotensin II, như gây co mạch, kích thích aldosteron, điều hòa cân bằng nội môi và nước và kích thích tăng trưởng tế bào, qua trung gian thụ thể loại 1 (AT₁).

Tác dụng dược lực học

Candesartan cilexetil là một tiền dược thích hợp để sử dụng đường uống. Thuốc nhanh chóng được chuyển đổi thành dạng hoạt động, candesartan, bằng cách thủy phân ester trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa. Candesartan là một AIIRA, chọn lọc cho thụ thể AT₁, với liên kết chặt chẽ và phân ly chậm từ thụ thể. Thuốc không có hoạt tính chủ vận.

Candesartan không ức chế enzym chuyển đổi, chuyển angiotensin I thành angiotensin II và làm thoái hóa bradykinin. Không có tác dụng đối với 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 enzym chuyển đổi, tỷ lệ ho thấp hơn ở bệnh nhân dùng candesartan cilexetil. Candesartan không gắn kết hoặc ức chế các thụ thể hormon hoặc kênh ion khác được biết đến là quan trọng trong việc điều hòa hệ thống tim mạch. Sự đối kháng các thụ thể angiotensin II (AT₁) dẫn đến tăng nồng độ renin trong huyết tương liên quan đến liều, nồng độ angiotensin I và angiotensin II và giảm nồng độ aldosteron trong huyết tương.

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Tăng huyết áp

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

Sau khi dùng một liều duy nhất candesartan cilexetil, khởi phát tác dụng hạ huyết áp thường xảy ra trong vòng 2 giờ. Khi điều trị liên tục, hầu hết việc hạ huyết áp với bất kỳ liều nào thường đạt được trong vòng 4 tuần và được duy trì trong suốt quá trình điều trị lâu dài. Theo một phân tích tổng hợp, hiệu quả bổ sung trung bình của việc tăng liều từ 16 mg lên 32 mg mỗi ngày là nhỏ. Trên từng cá thể, sự biến đổi trên mức trung bình có thể được dự đoán ở 1 số bệnh nhân. Candesartan cilexetil dùng một lần mỗi ngày giúp hạ huyết áp ổn định và kéo dài trong suốt 24 giờ với sự chênh lệch rất nhỏ giữa tác dụng tối đa và tác dụng đáy trong suốt 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 trong 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 candesartan cilexetil được sử dụng cùng với hydrochlorothiazid giúp tăng tác dụng hạ huyết áp. Tác dụng hạ huyết áp tăng cũng được ghi nhận khi candesartan cilexetil được kết hợp với amlodipin hoặc felodipin.

Các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron có tác dụng hạ huyết áp ít rõ rệt hơn ở bệnh nhân da đen (thường là dân số ít renin) so với bệnh nhân không phải da đen. Trường hợp tương tự cho candesartan. Trong một thử nghiệm lâm sàng nhãn mở ở 5.156 bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm trương, việc giảm huyết áp khi điều trị bằng candesartan ít hơn đáng kể ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không phải 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 thận và không ảnh hưởng hoặc làm tăng mức lọc cầu thận trong khi sức cản mạch máu và phân đoạn lọc bị giảm. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 3 tháng ở bệnh nhân tăng huyết áp với đái tháo đường tuýp 2 và microalbumin niệu, điều trị hạ huyết áp bằng candesartan cilexetil làm giảm bài tiết albumin trong nước tiểu (tỷ lệ albumin/creatinin, trung bình 30%, 95% CI 15-42%). Hiện tại không có dữ liệu về tác dụng của candesartan đối với sự tiến triển của bệnh thận 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 được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với 4.937 bệnh nhân cao tuổi (từ 70-89 tuổi, 21% từ 80 tuổi trở lên) với tăng huyết áp nhẹ đến trung bình sau trung bình 3,7 năm (Nghiên cứu về nhận thức và tiên lượng ở người cao tuổi). Bệnh nhân đã dùng candesartan cilexetil hoặc giả được với liệu pháp điều trị tăng huyết áp khác được bổ sung khi cần thiết. Huyết áp đã giảm từ 166/90 xuống 145/80 mmHg trong nhóm candesartan và từ 167/90 xuống 149/82 mmHg trong nhóm kiểm soát. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào về kết cục chính là các biến cố tim mạch chính (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 trong 1000 bệnh nhân trong nhóm candesartan so với 30,0 biến cố trong 1000 bệnh nhân trong nhóm đối chứng (nguy cơ tương đối 0,89, KTC 95% 0,75 đến 1,06, $p = 0,19$).

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng lớn (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 enzym chuyển đổi với thuốc đối kháng 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 tuýp 2 kèm theo bằng chứng tổn thương nội tạng. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận 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 do thận và/hoặc tim mạch, trong khi tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu đã được ghi nhận. Với đặc tính dược lực học tương tự, những kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển đổi và đối kháng chế thụ thể angiotensin II khác.

Do đó, không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển đổi và đối kháng chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân mắc bệnh thận 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 một liệu pháp tiêu chuẩn của thuốc ức chế enzym chuyển đổi hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 bệnh thận, bệnh tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu bị ngừng sớm vì tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn. Tử vong do tim mạch và đột quỵ



đều có xu hướng xảy ra nhiều hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược, và các tác dụng không mong muốn và các biến cố nghiêm trọng đáng quan tâm (tăng kali máu, hạ huyết áp và suy giảm chức năng thận) cũng được báo cáo nhiều hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

Trẻ em – 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 liều trong 4 tuần.

Ở trẻ em từ 1 đến < 6 tuổi, 93 bệnh nhân, 74% trong số đó bị bệnh thận, được chọn ngẫu nhiên để sử dụng một liều uống hỗn dịch candesartan cilexetil 0,05, 0,20 hoặc 0,40 mg/kg 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 (SBP) và huyết áp tâm trương (DBP) giảm từ 6,0/5,2 đến 12,0/11,1 mmHg so với mức ban đầu ở ba liều dùng của candesartan cilexetil. Tuy nhiên, do không có nhóm dùng giả dược, nên mức độ ảnh hưởng thực sự của việc giảm huyết áp vẫn chưa được xác định rõ, điều này làm cho việc đánh giá kết hợp lợi ích-nguy cơ trong nhóm tuổi này trở nên khó khăn.

Ở trẻ em từ 6 đến < 17 tuổi, 240 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược hoặc dùng liều thấp, trung bình hoặc liều cao của candesartan cilexetil theo tỷ lệ 1: 2: 2: 2. Đối với trẻ cân nặng < 50 kg, liều của candesartan cilexetil là 2, 8 hoặc 16 mg x 1 lần/ngày. Ở trẻ em nặng > 50 kg, liều candesartan cilexetil là 4, 16 hoặc 32 mg x 1 lần/ngày. Candesartan ở các liều gộp đã giảm SiSBP (huyết áp tâm thu chuẩn hóa) xuống 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) và SiDBP (huyết áp tâm trương chuẩn hóa) xuống 6,6 mmHg ($P = 0,0029$) so với ban đầu. Trong nhóm giả dược, cũng có sự 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 hiệu ứng giả dược lớn, 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 8 mg và 16 mg, và hiệu quả giảm dần sau thời điểm này.

Trong số những người tham gia, 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 tác dụng hạ huyết áp có xu hướng thấp hơn ở bệnh nhân da đen 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 triệu chứng ở bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thu thất trái như trong nghiên cứu candesartan trong suy tim – đánh giá sự giảm mức độ tử vong và mắc bệnh (CHARM).

Chương trình nghiên cứu mù đôi có kiểm soát giả dược này ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạn tính (CHF) có mức độ NYHA từ 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 thuốc ức chế enzym chuyển đổi 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 enzym chuyển đổi, 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 dùng giả dược hoặc candesartan cilexetil (tăng liều từ 4 mg hoặc 8 mg x 1 lần/ngày đến 32 mg mỗi 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 nghiên cứu CHARM-Alternative, kết cục tổng hợp về tử vong do tim mạch hoặc lần đầu nhập viện vì suy tim sung huyết (CHF) đã giảm đáng kể với candesartan so với giả dược, với tỷ số nguy cơ (HR) là 0,77 (khoảng tin cậy 95%: 0,67-0,89, $p < 0,001$). Điều này tương ứng với việc giảm rủi ro tương đối 23%. Trong số bệnh nhân sử dụng candesartan 33,0% (95% CI: 30,1 đến 36,0) và bệnh nhân dùng giả dược 40,0% (95% CI: 37,0 đến 43,1) trải qua kết cục này, chênh lệch tuyệt đối 7,0% (95% CI: 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 tử vong vì biến cố tim mạch hoặc phải nhập viện để điều trị suy tim. Kết cục tổng hợp tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện CHF đầu tiên cũng giảm đáng kể khi dùng candesartan, HR 0,80 (KTC 95%: 0,70 đến

0,92, $p = 0,001$). Trong số bệnh nhân sử dụng candesartan 36,6% (95% CI: 33,7 đến 39,7) và bệnh nhân sử dụng giả dược 42,7% (95% CI: 39,6 đến 45,8) trải qua kết cục này, chênh lệch tuyệt đối 6,0% (95% CI: 10,3 đến 1,8). Cả hai thành phần tử vong và bệnh tật (nhập viện CHF) của các kết cục tổng hợp này đã góp phần vào ảnh hưởng được mong muốn đối với candesartan. Điều trị bằng candesartan cilexetil dẫn đến mức độ NYHA được cải thiện ($p = 0,008$).

Trong CHARM-Added, kết cục tổng hợp của tử vong do tim mạch hoặc nhập viện CHF đầu tiên đã giảm đáng kể khi dùng 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 15%. Trong số bệnh nhân candesartan 37,9% (95% CI: 35,2 đến 40,6) và bệnh nhân sử dụng giả dược 42,3% (95% CI: 39,6 đến 45,1) trải qua kết cục này, chênh lệch tuyệt đối 4,4% (95% CI: 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. Kết cục tổng hợp của tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện CHF đầu tiên cũng giảm đáng kể khi dùng candesartan, HR 0,87 (KTC 95%: 0,78 đến 0,98, $p = 0,021$). Trong số bệnh nhân sử dụng candesartan 42,2% (95% CI: 39,5 đến 45,0) và bệnh nhân sử dụng giả dược 46,1% (95% CI: 43,4 đến 48,9) trải qua kết cục này, chênh lệch tuyệt đối 3,9% (95% CI: 7,8 đến 0,1). Cả hai thành phần tử vong và tỷ lệ mắc bệnh của các kết cục tổng hợp này đã góp phần vào ảnh hưởng được mong muốn của candesartan. Điều trị bằng candesartan cilexetil dẫn đến mức độ NYHA được cải thiện ($p = 0,020$).

Trong CHARM-Preserved, không có sự giảm đáng kể về mặt thống kê nào đạt được ở kết cục tổng hợp tử vong do tim mạch hoặc nhập viện CHF đầu tiên, HR 0,89 (KTC 95%: 0,77 đến 1,03, $p = 0,18$).

Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân không có ý nghĩa thống kê khi được kiểm tra riêng trong từng 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 (95% CI: 0,79 đến 0,98, $p = 0,018$) và cả ba nghiên cứu, HR 0,91 (95% CI: 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 cả thuốc ức chế beta và thuốc ức chế enzym chuyển đổi cùng một lúc, và lợi ích thu được cho dù bệnh nhân có sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển đổi với liều đích theo hướng dẫn điều trị hay không.

Ở những bệnh nhân mắc CHF và suy 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, làm tăng hoạt động renin huyết tương và nồng độ angiotensin II.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu và phân bố

Sau khi uống, candesartan cilexetil được chuyển thành dạng 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 công thức viên nén so với cùng một dung dịch uống là khoảng 34% với rất ít thay đổi. Do đó, sinh khả dụng tuyệt đối ước tính của viên nén là 14%. Nồng độ trung bình trong huyết thanh tối đa (C_{max}) đạt được 3 đến 4 giờ sau khi uống. Nồng độ trong huyết thanh của candesartan 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 ghi nhận. Diện tích dưới đường cong nồng độ và thời gian (AUC) của candesartan không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn.

Candesartan liên kết mạnh 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 và thải trừ

Candesartan chủ yếu được đào thải không thay đổi qua nước tiểu, mật và chỉ một lượng nhỏ được loại bỏ bằng chuyển hóa ở gan (CYP2C9). Các nghiên cứu tương tác có sẵn cho thấy không có tác dụng trên CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu *in vitro*, không có tương tác

nào xảy ra *in vivo* với các thuốc có sự trao đổi chất phụ thuộc vào cytochrom P450 isoenzym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3E1. Thời gian bán thải cuối của candesartan là khoảng 9 giờ. Không có sự tích lũy sau nhiều liều.

Tổng độ thanh thải trong huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 mL/phút/kg, với độ thanh thải ở thận khoảng 0,19 mL/phút/kg. Sự thải trừ ở thận của candesartan gồm cả sự lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi uống candesartan cilexetil đánh dấu ^{14}C , khoảng 26% liều được đào thải qua nước tiểu dưới dạng candesartan và 7% dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính trong khi khoảng 56% liều được phục hồi trong phân là candesartan và 10% là chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Được động học trong dân số đặc biệt

Ở người cao tuổi (trên 65 tuổi) $C_{\max}$ và AUC của candesartan tăng tương ứng khoảng 50% và 80% so với đối tượng trẻ tuổi. Tuy nhiên, đáp ứng huyết áp và tỷ lệ mắc các tác dụng không mong muốn là tương tự sau một liều candesartan cilexetil ở bệnh nhân trẻ và người cao tuổi.

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình $C_{\max}$ và AUC của candesartan tăng khi sử dụng lặp lại khoảng 50% và 70%, tương ứng, nhưng $t_{1/2}$ không bị thay đổi, so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Những thay đổi tương ứng ở bệnh nhân suy thận nghiêm trọng lần lượt là khoảng 50% và 110%. Giá trị $t_{1/2}$ cuối của candesartan tăng gần gấp đôi ở những bệnh nhân bị suy thận nghiêm trọng. AUC của candesartan ở bệnh nhân thẩm phân máu tương tự như ở bệnh nhân suy thận nghiêm trọng.

Trong hai nghiên cứu, cả hai bệnh nhân bị 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 nghiêm trọng.

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 PK liều đơn.

Ở trẻ em từ 1 đến < 6 tuổi, 10 trẻ nặng 10 đến < 25 kg sử dụng 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 độ thanh thải được ghi nhận; do đó, khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và khối lượng/tuổi trong nhóm dân số này là không rõ.

Ở trẻ em từ 6 đến < 17 tuổi, 22 trẻ sử dụng một liều duy nhất là 16 mg. Không có mối tương quan giữa $C_{\max}$ và AUC với tuổi. Tuy nhiên, khối lượng dường như tương quan đáng kể với $C_{\max}$ ($p = 0,012$) và AUC ($p = 0,011$). Không có dữ liệu độ thanh thải được ghi nhận, do đó khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và khối lượng/tuổi trong dân số này là không rõ.

Trẻ em > 6 tuổi có sự phơi nhiễm tương tự như người trưởng thành sử dụng cùng một liều.

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

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 2 vỉ PVC/PE/PVDC-Al x 14 viên; Hộp 4 vỉ PVC/PE/PVDC-Al x 14 viên; Hộp 6 vỉ PVC/PE/PVDC-Al x 14 viên.

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

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C trong bao bì gốc.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Địa chỉ trụ sở chính: Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdenez Cad. No: 14 (34768) Ümraniye / İSTANBUL/ Thổ Nhĩ Kỳ.

Địa chỉ cơ sở sản xuất: Sancaklar Mah. Eski Akçakoca Cad. No. 299 81100 DÜZCE/ Thổ Nhĩ Kỳ