



Rx

Esactive 8mg

(Viên nén candesartan cilexetil 8 mg)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn trước sử dụng khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: mỗi viên chứa 8 mg candesartan cilexetil.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, tinh bột tiền gelatin hóa, hydroxypropyl cellulose, calci carboxymethyl cellulose, triethyl citrate, magnesi stearate.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén.

MÔ TẢ SẢN PHẨM:

Esactive 8mg là viên nén màu trắng có hình tròn, hai mặt lõm, một mặt có rãnh chia, đường kính 8 mm.

Rãnh này chỉ dùng để chia nhỏ viên thuốc và dễ nuốt hơn nhưng không chia thành các liều bằng nhau.

CHỈ ĐỊNH

Esactive 8mg được chỉ định để:

- 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 cho người lớn bị suy tim và suy chức năng tâm thu thất trái (phân suất tổng máu thất trái $\leq 40\%$) khi không dung nạp thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), hoặc điều trị bổ sung thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, mặc dù điều trị tối ưu, khi bệnh nhân không dung nạp thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid (xem phần *Liều dùng, cách dùng; Chống chỉ định; Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học*).

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều điều trị tăng huyết áp

Liều khởi đầu được khuyến cáo và liều duy trì thông thường là 8 mg, 1 lần/ngày. Hầu hết tác dụng hạ huyết áp đạt được trong 4 tuần. Ở những bệnh nhân có huyết áp chưa được



kiểm soát đầy đủ, có thể tăng liều lên 16 mg x 1 lần/ngày và tối đa 32 mg x 1 lần/ngày. Liều lượng nên được điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp.

Candesartan cũng có thể được sử dụng cùng với các thuốc hạ huyết áp khác (xem phần *Liều dùng, cách dùng; Chống chỉ định; Tương tác, tương kỵ của thuốc*, và *Đặc tính dược lực học*). Việc bổ sung hydrochlorothiazide đã được chứng minh là có tác dụng làm hạ huyết áp cộng gộp với các liều candesartan khác nhau.

Người cao tuổi

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

Bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch

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

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, kể cả những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo, liều khởi đầu là 4 mg. Liều lượng nên được điều chỉnh theo đáp ứng của bệnh nhân. Có ít kinh nghiệm ở bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc giai đoạn cuối (Độ thanh thải creatinin <15 ml/phút) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan từ nhẹ đến trung bình, nên dùng liều khởi đầu 4 mg x 1 lần/ngày. Liều lượng nên được điều chỉnh dựa trên đáp ứng của bệnh nhân. Candesartan chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng và/hoặc ứ mật (xem phần *Chống chỉ định* và *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân da đen

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

Trẻ em

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

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

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

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

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

Trẻ em có thể bị suy giảm thể tích nội mạch (ví dụ, bệnh nhân trẻ em được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những người bị suy thận), nên bắt đầu điều trị candesartan dưới

324
CÔ
T
J
U
A
-T-

sự giám sát y tế chặt chẽ và nên cân nhắc liều khởi đầu thấp hơn liều khởi đầu thông thường nêu trên (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Candesartan chưa được nghiên cứu ở trẻ em có mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút/1,73 m² (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 trẻ em da đen so với trẻ em thuộc các chủng tộc khác (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Trẻ em dưới 1 tuổi đến <6 tuổi

- Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em từ 1 tuổi đến <6 tuổi. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần *Đặc tính dược lực học*, nhưng không thể đưa ra khuyến nghị về liều lượng.
- Chống chỉ định dùng candesartan cho trẻ em dưới 1 tuổi (xem phần *Chống chỉ định*).

Liều điều trị suy tim

Liều khởi đầu thông thường được khuyến cáo là 4 mg 1 lần/ngày. Tăng liều lên đến 32 mg 1 lần/ngày (liều tối đa) hoặc đến liều tối đa dung nạp được bằng cách tăng gấp đôi liều trong thời gian ít nhất 2 tuần (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Đánh giá bệnh nhân suy tim nên bao gồm đánh giá chức năng thận, theo dõi creatinin và kali huyết thanh. Candesartan có thể được sử dụng cùng với các liệu pháp điều trị suy tim khác, như thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và digitalis, hoặc kết hợp các loại thuốc này. Candesartan có thể được dùng chung với thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng mặc dù đã được điều trị tối ưu, khi bệnh nhân không dung nạp thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid. Việc kết hợp một thuốc ức chế ACE, một thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali và candesartan không được khuyến cáo và chỉ nên cân nhắc sau khi đã đánh giá cẩn thận các nguy cơ tiềm ẩn và lợi ích (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc, Tác dụng không mong muốn của thuốc và Đặc tính dược lực học*).

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch, 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 thiết lập để điều trị suy tim. Không có dữ liệu.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Esactive 8mg nên được uống một lần mỗi ngày, có hoặc không cùng với thức ăn.

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất 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 (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).
- Suy gan nặng và/hoặc ứ mật
- Trẻ em dưới 1 tuổi.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời Esactive 8mg với các thuốc có chứa aliskirenis ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học*)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận

Cũng như các chất ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone khác, những thay đổi về chức năng thận có thể xảy ra ở những bệnh nhân nhạy cảm được điều trị candesartan.

Khi dùng candesartan cho bệnh nhân tăng huyết áp bị suy thận, nên thường xuyên kiểm tra nồng độ kali và creatinin huyết thanh. Có ít kinh nghiệm sử dụng candesartan ở bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc giai đoạn cuối (Độ thanh thải creatinin $< 15 \text{ ml/phút}$). Ở những bệnh nhân này, nên cẩn thận điều chỉnh liều candesartan cùng với việc theo dõi huyết áp chặt chẽ.

Việc đánh giá bệnh nhân suy tim nên bao gồm theo dõi chức năng thận định kỳ, đặc biệt ở bệnh nhân trên 75 tuổi và bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Nên kiểm soát định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh trong quá trình điều chỉnh liều candesartan. Bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh $> 265 \mu\text{mol/lit}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$) không được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng về suy tim.

Điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển cho bệnh nhân suy tim

Nguy cơ xảy ra phản ứng ngoại ý, đặc biệt là hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (kể cả suy thận cấp), có thể tăng lên khi dùng candesartan kết hợp với thuốc ức chế ACE. Việc kết hợp bộ ba thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid và candesartan cũng không được khuyến cáo. Việc sử dụng các phối hợp này nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và cần được theo dõi chặt chẽ và thường xuyên chức năng thận, nồng độ 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.

Chạy thận nhân tạo

Trong quá trình lọc máu, huyết áp có thể đặc biệt nhạy cảm với thuốc chẹn thụ thể AT1 do làm giảm thể tích huyết tương và kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Do đó, nên cẩn thận điều chỉnh liều candesartan bằng cách theo dõi chặt chẽ huyết áp ở những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo.

Hẹp động mạch thận

Thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone, bao gồm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (ARA-II), có thể làm tăng urê máu và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân hẹp

5.1
TY
H
AN
Đ C

động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên trong trường hợp bệnh nhân có một thận.

Ghép thận

Bằng chứng lâm sàng về việc sử dụng candesartan ở bệnh nhân ghép thận còn hạn chế.

Hạ huyết áp

Ở bệnh nhân suy tim, hạ huyết áp có thể xảy ra khi điều trị với candesartan. Nó cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân tăng huyết áp có thể tích nội mạch giảm, ví dụ như ở những bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu liều cao. Cần thận trọng khi khởi đầu điều trị và cố gắng điều chỉnh tình trạng giảm thể tích máu.

Gây mê và phẫu thuật

Ở những bệnh nhân được điều trị thuốc đối kháng angiotensin II, có thể xảy ra hạ huyết áp khi gây mê và phẫu thuật do tắc nghẽn hệ thống renin-angiotensin. Trong một số trường hợp rất hiếm, hạ huyết áp có thể đủ nghiêm trọng để phải truyền dịch đường tĩnh mạch và/hoặc dùng thuốc vận mạch.

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

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 về mặt huyết động, hoặc bệnh cơ tim tắc nghẽn phì đại.

Cường aldosteron nguyên phát

Nhìn chung, bệnh nhân tăng aldosteron nguyên phát không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp có tác dụng ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone. Do đó, việc sử dụng candesartan không được khuyến khích ở nhóm bệnh nhân này.

Tăng kali máu

Sử dụng đồng thời candesartan và thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali (như heparin, cotrimoxazole còn được gọi là trimethoprim/sulfamethoxazole) có thể làm tăng kali huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp. Cần theo dõi nồng độ kali định kỳ.

Tăng kali máu có thể xảy ra ở bệnh nhân suy tim được điều trị candesartan. Khuyến khích theo dõi nồng độ kali huyết thanh định kỳ. Không khuyến cáo kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (ví dụ spironolactone) và candesartan và chỉ cân nhắc kết hợp sau khi đã đánh giá cẩn thận các nguy cơ tiềm ẩn và lợi ích điều trị.

Phù mạch ruột

Phù mạch ruột đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, [bao gồm cả candesartan] (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Những bệnh nhân này bị đau bụng, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Các triệu chứng sẽ hết sau khi ngừng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Nếu được chẩn đoán phù mạch ruột, nên ngừng candesartan và bắt đầu theo dõi thích hợp cho đến khi các triệu chứng biến mất hoàn toàn.

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 bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), việc điều trị với các thuốc ảnh hưởng đến hệ thống này có liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, tăng kali máu, thiếu niệu hoặc hiếm hơn là suy thận cấp tính. Không thể loại trừ khả năng xảy ra các tác dụng tương tự với ARA-II. Cũng như các thuốc hạ huyết áp khác, giảm huyết áp quá mức ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não do thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan có thể được tăng cường bởi các thuốc khác có khả năng gây giảm huyết áp, nếu được kê đơn như thuốc hạ huyết áp hoặc cho các chỉ định khác.

Thai kỳ

Không nên bắt đầu điều trị thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (ARA-II) trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng ARA-II được cho là cần thiết, những bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên chuyển sang liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế mà được biết là an toàn sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị ARA-II ngay lập tức và bắt đầu điều trị thay thế (xem phần *Chống chỉ định* và *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Ở phụ nữ sau sinh, nên thường xuyên đánh giá khả năng mang thai. Cần cung cấp thông tin và/hoặc kịp thời thăm khám để phòng nguy cơ phơi nhiễm trong thời kỳ mang thai (xem phần *Chống chỉ định* và *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

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

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

Nếu liệu pháp ức chế kép là cần thiết, chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ và thường xuyên chức năng thận, nồng độ 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.

Trẻ em

Sử dụng cho trẻ em, kể cả trẻ em bị suy thận

Candesartan chưa được nghiên cứu ở trẻ em có mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút/1,73 m² (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).



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

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân không dung nạp galactose di truyền, thiếu hụt Lactase (thiếu hụt được ghi nhận ở một số người Lapland), hoặc kém hấp thu glucose hoặc galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

ARA-II không được khuyến cáo sử dụng trong ba tháng đầu của thai kỳ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Chống chỉ định sử dụng ARA-IIs trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau phơi nhiễm với thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được đưa ra kết luận; tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng có gia tăng nhẹ nguy cơ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học cụ thể về nguy cơ liên quan đến việc sử dụng thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (ARA-II) trong thời kỳ mang thai, những nguy cơ tương tự có thể xảy ra đối với các thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng ARA-II được cho là cần thiết, những bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên chuyển sang một liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế mà được biết là an toàn sử dụng trong thai kỳ.

Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị ARA-II ngay lập tức và bắt đầu điều trị liệu pháp thay thế thích hợp.

Tiếp xúc với ARA-II trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ được biết là gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa đầu) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu tiếp xúc với ARA-II xảy ra từ ba tháng giữa của thai kỳ, khuyến cáo siêu âm hộp sọ và chức năng thận.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã được điều trị bằng ARA-II nên được theo dõi cẩn thận về tình trạng hạ huyết áp (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Phụ nữ cho con bú

Không khuyến cáo sử dụng candesartan trong thời kỳ cho con bú vì không có thông tin về việc sử dụng thuốc này trong thời kỳ cho con bú và các liệu pháp điều trị thay thế an toàn hơn được ưu tiên sử dụng trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt nếu trẻ là trẻ sơ sinh hoặc sinh non.

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



Chưa có nghiên cứu được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng thỉnh thoảng có thể bị chóng mặt hoặc mệt mỏi khi điều trị bằng candesartan.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các hợp chất đã được đánh giá trong quá trình nghiên cứu được động học lâm sàng bao gồm hydrochlorothiazide, warfarin, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (ví dụ ethinyl estradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine và enalapril. Không có tương tác được động học đáng kể nào về mặt lâm sàng với các thuốc khác đã được xác định.

Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các loại thuốc khác (như heparin) có thể làm tăng nồng độ kali. Cần theo dõi nồng độ kali khi thấy thích hợp (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính của chúng đã được mô tả khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế men chuyển. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với ARA-II. Việc sử dụng lithi, candesartan không được khuyến cáo. Nếu việc cần thiết phải sử dụng kết hợp này, cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

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

Cũng như các thuốc ức chế ACE, việc sử dụng đồng thời ARA-II và NSAID có thể làm tăng nguy cơ giảm chức năng thận, bao gồm khả năng suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận trước đó. Kết hợp này nên được sử dụng một cách thận trọng, đặc biệt là ở bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và cần theo dõi đánh giá chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy việc ngăn chặn kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (EAS) bằng cách sử dụng phối hợp các chất ức chế men chuyển angiotensin, chất đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren, dẫn đến tần suất tác dụng không mong muốn cao hơn như hạ huyết áp, hạ kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc sử dụng một thuốc đơn lẻ có tác dụng lên RAAS (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học*).

Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Điều trị tăng huyết áp

Các phản ứng ngoại ý trong quá trình thử nghiệm lâm sàng có đối chứng thường nhẹ và thoáng qua. Tỷ lệ tổng quan của các tác dụng ngoại ý không có mối liên hệ với liều lượng

hoặc tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân bỏ cuộc trong khi điều trị do các tác dụng ngoại ý là tương đương nhau giữa nhóm điều trị candesartan cilexetil (3,1%) và giả dược (3,2%).

Trong một phân tích dữ liệu kết hợp từ các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp, phản ứng ngoại ý của candesartan cilexetil được xác định dựa trên tỷ lệ các phản ứng ngoại ý với candesartan cilexetil cao hơn ít nhất 1% so với tỷ lệ được ghi nhận ở nhóm giả dược. Xem xét định nghĩa này, các phản ứng ngoại ý thường gặp nhất là choáng váng/ chóng mặt, nhức đầu và nhiễm khuẩn đường hô hấp.

Bảng bên dưới liệt kê các phản ứng ngoại ý từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sử dụng sau khi lưu hành.

Các tần suất được sử dụng trong bảng: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $\leq 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $\leq 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính dựa trên dữ liệu có sẵn):

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng ngoại ý
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm khuẩn 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 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 men gan, bất thường chức năng gan 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 khớp và mô liên kết	Rất hiếm gặp	Đau lưng, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm gặp	Suy thận, gồm suy thận ở những bệnh nhân mắc cảm (<i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>)

Kết quả xét nghiệm

Nhìn chung, candesartan không được ghi nhận có những thay đổi có ý nghĩa về mặt lâm sàng so với các thông số thông thường ở phòng thí nghiệm. Cũng như các chất ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone khác, đã ghi nhận giảm nhẹ lượng hemoglobin. Không cần thiết phải theo dõi thường xuyên các thông số xét nghiệm ở bệnh nhân dùng candesartan. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân bị 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 tuổi đến <18 tuổi, trong một nghiên cứu hiệu quả lâm sàng kéo dài 4 tuần và một thử nghiệm nhãn mở khác kéo dài 1 năm (xem phần *Đặc tính dược lực học*). Ở hầu hết các hệ cơ quan và hệ thống phân loại khác nhau, tần suất phản ứng ngoại ý ở trẻ em thường là thường gặp/không thường gặp. Mặc dù bản chất và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng ngoại ý tương tự như ở người lớn (xem bảng trên), nhưng tần suất của tất cả các phản ứng ngoại ý cao hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên, đặc biệt là:

- Đau đầu, chóng mặt và nhiễm khuẩn đường hô hấp trên là “rất thường gặp” (ví dụ: $\geq 1/10$) ở trẻ em và “thường gặp” ($\geq 1/100$ đến $<1/10$) ở người lớn.
- Ho “rất thường gặp” (ví dụ: $\geq 1/10$) ở trẻ em và “rất hiếm gặp” ($<1 / 10.000$) ở người lớn.
- Ngứa là “thường gặp” (ví dụ: $\geq 1/100$ đến $<1/10$) ở trẻ em và “rất hiếm gặp” ($<1 / 10.000$) ở người lớn.
- Tăng kali máu, hạ natri máu và bất thường chức năng gan là “ít gặp” ($\geq 1 / 1.000$ đến $<1/100$) ở trẻ em và “rất hiếm gặp” ($<1 / 10.000$) ở người lớn.
- Rối loạn nhịp xoang, viêm mũi họng, sốt là “thường gặp” (ví dụ: $\geq 1/100$ đến $<1/10$) và đau hầu họng “rất thường gặp” (ví dụ: $\geq 1/10$) ở trẻ em nhưng không được báo cáo ở người lớn. Tuy nhiên, đây là những bệnh tạm thời và phổ biến ở trẻ em.

Bảng sau liệt kê các tác dụng ngoại ý từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng ngoại ý
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	Choáng váng, đau đầu
Rối loạn tim mạch	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
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp	Tăng men gan, bất thường chức năng gan, 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 khớp và mô liên kết	Rất hiếm gặp	Đau lưng, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Suy thận, gồm suy thận ở những bệnh nhân mãn cảm (<i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>)

Kết quả xét nghiệm

Tăng kali máu và suy thận thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng candesartan vì dấu hiệu suy tim. Nên theo dõi thường xuyên nồng độ creatinin và kali huyết thanh (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Báo cáo tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng ngoại ý nghi ngờ sau khi đưa thuốc ra thị trường là điều quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia. Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335.642; Email: di.pvcenter@gmail.com

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng quá liều

Xem xét tác dụng dược lý của thuốc, các triệu chứng rất có khả năng xảy ra là hạ huyết áp và chóng mặt. Trong một số trường hợp đã ghi nhận quá liều (lên đến 672 mg candesartan cilexetil), sự hồi phục của bệnh nhân không phải là vấn đề.

Xử trí quá liều

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 ở tư thế nằm ngửa, hai chân nâng cao. Ví dụ, nếu điều này chưa đủ, nên tăng thể tích huyết tương bằng cách truyền nước muối đẳng trương. Nếu cần thiết, có thể dùng thuốc cường giao cảm.

Candesartan không bị đào thải bằng thẩm tách máu.

DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng Angiotensin II.

Mã ATC: C09C A06

Cơ chế tác động

Angiotensin II là hormone hoạt tính chính của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone và có liên quan đến sinh lý bệnh của tăng huyết áp, suy tim và các rối loạn tim mạch khác. Nó cũng tham gia vào cơ chế bệnh sinh của tổn thương và sự phì đại hữu cơ. Các tác dụng sinh lý chính của angiotensin II, chẳng hạn như co mạch, kích thích sản xuất aldosterone, điều hòa cân bằng nội môi của muối và nước và kích thích tăng trưởng tế bào, được thực hiện qua trung gian của thụ thể loại 1 (AT1).

Tác dụng dược lực học

Candesartan cilexetil là một tiền chất thích hợp để sử dụng đường uống. Nó được chuyển đổi nhanh chóng thành thành phần hoạt tính, candesartan, bằng cách thủy phân este trong quá trình hấp thu qua đường tiêu hóa. Candesartan là một ARA-II, chọn lọc các thụ thể AT1, thụ thể này liên kết mạnh và từ đó phân ly chậm. Nó không có hoạt động chủ động.

Candesartan không ức chế ACE, chất này chuyển đổi angiotensin I thành angiotensin II và phân hủy bradykinin. Không có tác dụng trên ACE, cũng như không tăng cường bradykinin hoặc chất P. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng 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 hormone hoặc kênh ion khác được coi là quan trọng trong điều hòa tim mạch. Sự đối kháng thụ thể angiotensin II (AT1) gây ra sự gia tăng liên quan đến liều lượng đối với nồng độ renin huyết tương, nồng độ angiotensin I và angiotensin II, và giảm nồng độ aldosterone trong huyết tương.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Tăng huyết áp

Trong bệnh tăng huyết áp, candesartan làm giảm huyết áp kéo dài và phụ thuộc vào liều lượng. Tác dụng hạ huyết áp là do giảm sức cản ngoại vi toàn thân, mà không tạo ra phản xạ tăng nhịp tim. Không có dấu hiệu hạ huyết áp trầm trọng hoặc quá mức với liều đầu tiên hoặc phản ứng dội sau khi ngừng điều trị.

Sau khi uống một liều đơn candesartan cilexetil, tác dụng hạ huyết áp thường bắt đầu xảy ra trong 2 giờ đầu tiên. Khi điều trị liên tục, mức giảm huyết áp cao nhất với bất kỳ liều nào thường đạt được trong vòng bốn tuần và được duy trì trong quá trình điều trị lâu dài. Theo một phân tích tổng hợp, hiệu quả tăng thêm trung bình là ít khi tăng liều từ 16 mg lên 32 mg một lần/ngày. Xem xét sự biến thiên giữa các cá thể, có khả năng có tác dụng trên mức trung bình ở một số bệnh nhân. Candesartan cilexetil liều 1 lần/ngày giúp giảm huyết áp hiệu quả và liên tục trong 24 giờ, ít có khác biệt giữa tác dụng 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, mù đôi trên tổng số 1268 bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Mức giảm huyết áp tối thiểu (âm thu/tâm trương)

là 13,1/10,5 mmHg ở nhóm candesartan cilexetil 32 mg 1 lần/ngày và 10,0 / 8,7 mmHg ở nhóm losartan kali 100 mg 1 lần/ngày (độ lệch mức giảm huyết áp 3,1 / 1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Hiệu quả giảm huyết áp cộng gộp khi candesartan cilexetil được sử dụng cùng với hydrochlorothiazide. Tác dụng hạ huyết áp cũng tăng lên khi kết hợp candesartan cilexetil với amlodipine hoặc felodipine.

Thuốc chẹn hệ thống renin-angiotensin-aldosterone có tác dụng hạ huyết áp ít rõ rệt hơn ở bệnh nhân da đen (thường là dân số có mức renin thấp) so với các chủng tộc khác. Điều này cũng xảy ra đối với candesartan. Trong một thử nghiệm lâm sàng nhãn mở trên 5.156 bệnh nhân bị tăng huyết áp tâm trương, giảm huyết áp khi điều trị candesartan ở bệnh nhân da đen thấp hơn đáng kể so với các chủng tộc khác (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 làm thay đổi hoặc tăng mức lọc cầu thận trong khi làm giảm sức cản mạch máu và phân số lọc của cầu thận. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 3 tháng trên bệnh nhân tăng huyết áp kèm theo đái tháo đường týp 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%, 95% 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), 1 lần/ngày, trên tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do tim mạch đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở 4.937 bệnh nhân cao tuổi (70-89 tuổi; 21% từ 80 tuổi trở lên) bị tăng huyết áp nhẹ đến trung bình được theo dõi trong thời gian trung bình 3,7 năm ("Nghiên cứu về nhận thức và tiên lượng ở người cao tuổi"). Bệnh nhân được điều trị candesartan cilexetil hoặc giả dược và điều trị kết hợp thuốc hạ huyết áp 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 ở biến số 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). Ở nhóm candesartan, 26,7 biến cố trên 1000 bệnh nhân/năm được ghi nhận, so với 30,0 biến cố trên 1000 bệnh nhân/năm ở nhóm đối chứng (nguy cơ tương đối 0,89, 95% CI 0,75 đến 1,06, $P = 0,19$).

Hai nghiên cứu lớn ngẫu nhiên có đối chứng (ONTARGET (ONgoing Telmisartán Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) đã nghiên cứu việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc đối kháng 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 týp 2 kèm theo bằng chứng về tổn thương các cơ quan đích. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và bệnh thận đái tháo đường.



Các nghiên cứu này cho thấy không có lợi ích có ý nghĩa về tỷ lệ tử vong và các biến cố trên thận và/hoặc tim mạch, đồng thời tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu. Do đặc tính dược lực học của chúng tương tự nhau, các kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế men chuyển và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II khác.

Do đó, không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc đối kháng 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 đánh giá lợi ích của việc bổ sung aliskiren vào liệu pháp chuẩn với thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu bị kết thúc sớm do nguy cơ gia tăng các biến cố bất lợi. Tử vong do các nguyên nhân tim mạch và đột quỵ đều thường xuyên hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược, và các tác dụng ngoại ý và tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cần thận trọng (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được ghi nhận thường xuyên hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

Trẻ em - tăng huyết áp

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

Ở trẻ em từ 1 đến <6 tuổi, có 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 1 lần/ngày. Phương pháp phân tích chính là độ dốc của sự thay đổi huyết áp tâm thu (HATT) như một hàm của liều lượng. HATT và huyết áp tâm trương (HATTr) giảm từ 6,0/5,2 xuống 12,0/11,1 mmHg so với ban đầu đối với cả ba mức liều candesartan cilexetil. Tuy nhiên, vì không có nhóm dùng giả dược, mức hiệu quả thực sự lên huyết áp vẫn chưa chắc chắn, gây khó khăn cho việc đánh giá một cách chính xác sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ ở nhóm tuổi này.

Ở trẻ em từ 6 đến <17 tuổi, 240 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược hoặc liều thấp, trung bình hoặc cao của candesartan cilexetil theo tỷ lệ 1: 2: 2. Đối với trẻ em có cân nặng <50 kg, liều candesartan cilexetil là 2, 8 hoặc 16 mg 1 lần/ngày. Ở trẻ em có cân nặng > 50 kg, liều candesartan cilexetil là 4, 16 hoặc 32 mg 1 lần/ngày. Candesartan ở các nhóm liều đã làm giảm PAS_{SE} 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) và PAD_{SE} ($P = 0,0029$) xuống 6,6 mmHg so với ban đầu. Ở nhóm giả dược, cũng giảm 3,7 mmHg đối với PAS_{SE} ($P = 0,0074$) và 1,80 mmHg đối với PAD_{SE} ($P = 0,0992$) so với ban đầu. Mặc dù có hiệu quả có ý nghĩa so với giả dược, tất cả các mức liều riêng lẻ của candesartan (và tất cả các mức liều được nhóm lại với nhau) đều vượt trội hơn đáng kể so với giả dược. Đáp ứng tối đa trong việc giảm huyết áp ở trẻ em có cân nặng dưới và trên 50 kg đạt được ở các liều tương ứng là 8 mg và 16 mg, và hiệu quả ổn định sau thời điểm này.

Trong số những người được chọn tham gia nghiên cứu, có 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 hiệu quả trên huyết áp thấp hơn so với bệnh nhân thuộc các chủng tộc khác.

Suy tim

Điều trị candesartan cilexetil làm giảm tỷ lệ tử vong và nhập viện do suy tim và cải thiện các triệu chứng ở bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thu thất trái, như đã được chứng minh trong thử nghiệm "Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity" (CHARM).

Thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược này với bệnh nhân suy tim mạn tính (CHF) phân độ II đến IV theo NYHA bao gồm ba nghiên cứu riêng biệt: CHARM-Alternate (n = 2.028) với bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái (LVEF) $\leq$ 40% không được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển do không dung nạp (chủ yếu là ho, 72%), CHARM-Added (n = 2,548) với bệnh nhân LVEF $\leq$ 40% và được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và CHARM-Preserved (n = 3,023) với bệnh nhân LVEF > 40%. Bệnh nhân được điều trị ban đầu tối ưu với CHF được chọn ngẫu nhiên vào nhóm giả dược hoặc candesartan cilexetil (điều chỉnh từ 4 mg hoặc 8 mg 1 lần/ngày đến 32 mg 1 lần/ngày hoặc liều tối đa dung nạp được; liều trung bình 24 mg) và theo dõi trung bình 37,7 tháng. Sau 6 tháng điều trị, 63% bệnh nhân vẫn được điều trị bằng candesartan cilexetil (89%) đang dùng liều mục tiêu 32 mg.

Trong CHARM-Alternate, biến số tổng hợp của tỷ lệ tử vong hoặc nhập viện lần đầu do tim mạch đối với CHF, giảm đáng kể khi dùng candesartan so với giả dược, tỷ lệ rủi ro (HR) 0,77 (95% CI: 0,67 đến 0,89, p <0,001). Điều này tương ứng với mức giảm rủi ro tương đối là 23%. 33,0% (95% CI: 30,1 đến 36,0) bệnh nhân được điều trị candesartan và 40,0% (95% CI: 37,0 đến 43,1) gặp biến số này, độ lệch tuyệt đối 7,0% (95% CI: 11,2 đến 2,8). Mười bốn bệnh nhân phải được điều trị trong suốt quá trình nghiên cứu để ngăn ngừa một bệnh nhân tử vong do biến cố tim mạch hoặc nhập viện vì suy tim. Biến số kết hợp của tử vong do mọi nguyên nhân hoặc lần nhập viện đầu tiên vì CHF cũng giảm có ý nghĩa với candesartan HR 0,80 (95% CI: 0,70 đến 0,92, p = 0,001). 36,6% (95% CI: 33,7 đến 39,7) bệnh nhân được điều trị candesartan và 42,7% (95% CI: 39,6 đến 45,8) có biến số này, độ lệch tuyệt đối 6,0% (95% CI: 10,3 đến 1,8). Cả tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh (nhập viện do CHF), các thành phần của các biến số kết hợp này, đều góp phần vào tác dụng có lợi của candesartan. Điều trị candesartan cilexetil giúp cải thiện phân độ suy tim theo NYHA (p = 0,008).

Trong CHARM-added, biến số kết hợp của tử vong tim mạch hoặc nhập viện lần đầu do CHF giảm đáng kể ở nhóm candesartan so với giả dược, HR 0,85 (95% CI: 0,75 đến 0,96, p = 0,011). Điều này tương ứng với mức giảm rủi ro tương đối là 15%. 37,9% (95% CI: 35,2 đến 40,6) bệnh nhân được điều trị candesartan và 43,2% (95% CI: 39,6 đến 45,1) có biến số này, độ lệch tuyệt đối 4,4% (95% CI: 8,2 đến 0,6). 23 bệnh nhân đã phải được điều trị trong suốt quá trình nghiên cứu để ngăn chặn một bệnh nhân tử vong do biến cố tim

68
NG
NH
C
NG
P

mạch hoặc nhập viện vì suy tim. Biến cố kết hợp của tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện lần đầu do CHF cũng giảm đáng kể với candesartan HR 0,87 (95% CI: 0,78 đến 0,98, $p = 0,021$). 42,2% (95% CI: 39,5 đến 45,0) bệnh nhân được điều trị candesartan và 46,1% (95% CI: 43,4 đến 48,9) có biến này, độ lệch tuyệt đối 3,9% (95% CI: 7,8 đến 0,1). Cả tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh, các thành phần của các biến số kết hợp này, đều góp phần vào tác dụng có lợi của candesartan. Điều trị candesartan cilexetil giúp cải thiện phân độ suy tim theo NYHA ($p = 0,020$).

Trong CHARM-Preserved, giảm không có ý nghĩa thống kê trong biến số kết hợp của tử vong do tim mạch hoặc lần nhập viện đầu tiên do CHF, HR 0,89 (95% CI: 0,77 đến 1,03, $p = 0,118$).

Khi tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân được đánh giá riêng biệt trong từng nghiên cứu trong ba nghiên cứu CHARM, không phát hiện giảm có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong dân số nghiên cứu nói chung cũng được đánh giá, từ CHARM- Alternate và CHARM-Added, HR 0,88 (95% CI: 0,79 đến 0,98, $P = 0,018$) và từ ba nghiên cứu, HR 0,91 (95% CI: 0,83-1,00, $p = 0,055$).

Các tác dụng có lợi của candesartan là tương tự nhau bất kể tuổi tác, giới tính và thuốc dùng đồng thời. Candesartan cũng có hiệu quả ở những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc chẹn beta và thuốc ức chế men chuyển và lợi ích thu được bất kể bệnh nhân có dùng thuốc ức chế men chuyển ở liều đích theo khuyến cáo của hướng dẫn điều trị hay không.

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

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 dùng dung dịch uống candesartan cilexetil. Sinh khả dụng tương đối của viên nén so với dung dịch uống cùng liều là khoảng 34%, có rất ít thay đổi. Do đó, sinh khả dụng tuyệt đối ước tính của thuốc viên là 14%. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh (C_{max}) đạt được vào 3-4 giờ sau khi uống thuốc. Nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng tuyến tính theo liều trong khoảng liều điều trị. Không ghi nhận sự khác biệt có liên hệ với giới tính về dược động học. Diện tích dưới đường cong của nồng độ trong huyết thanh so với thời gian (AUC) của candesartan không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn.

Một lượng lớn candesartan (hơn 99%) liên kết với protein huyết tương. Thể tích phân bố biểu kiến của candesartan là 0,1 lít/kg.

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

Chuyển hóa và thải trừ

Candesartan được thải trừ dưới dạng không biến đổi chủ yếu qua nước tiểu và mật và một

phần nhỏ được thải trừ qua chuyển hóa ở gan (CYP2C9). Các nghiên cứu tương tác thuốc hiện tại không ghi nhận bất kỳ ảnh hưởng nào trên CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu *in vitro*, không được dự đoán có tương tác *in vivo* với các thuốc được chuyển hóa qua isoenzyme cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4. Thời gian bán hủy cuối của candesartan khoảng 9 giờ. Không có sự tích lũy sau khi dùng nhiều liều.

Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương khoảng 0,37 ml/phút/kg, với độ thanh thải qua thận là 0,19 ml/phút/kg. Sự đào thải candesartan ở thận xảy ra thông qua quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Sau một liều uống candesartan cilexetil được đánh dấu phóng xạ ^{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 đào thải trong phân dưới dạng candesartan và 10% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính.

Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

So với người trẻ tuổi, bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi) có sự gia tăng $C_{\max}$ và AUC của candesartan tương ứng là khoảng 50% và 80%. Tuy nhiên, đáp ứng với huyết áp và tỷ lệ các tác dụng ngoại ý là tương tự nhau sau khi dùng liều candesartan ở bệnh nhân trẻ và bệnh nhân cao tuổi (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).

Ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ hoặc trung bình, $C_{\max}$ và AUC của candesartan tăng tương ứng khi dùng lặp lại là khoảng 50% và 70%, nhưng $t_{1/2}$ không thay đổi so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Những thay đổi tương ứng ở bệnh nhân suy thận nặng lần lượt là khoảng 50% và 110%. $T_{1/2}$ của candesartan xấp xỉ gấp đôi ở những bệnh nhân bị 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, gồm cả bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, có sự gia tăng AUC trung bình của candesartan khoảng 20% trong một nghiên cứu và 80% trong nghiên cứu khác (xem phần *Liều dùng, cách dùng*). 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 từ 6 đến <17 tuổi trong hai nghiên cứu dược động học đơn liều.

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

Ở trẻ em từ 6 tuổi đến <17 tuổi, 22 trẻ em được uống một liều duy nhất 16 mg ở dạng viên nén. 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 AUC ($p = 0,011$) và $C_{\max}$ ($p = 0,012$). Không có dữ liệu về độ thanh thải, do đó, không biết được khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và cân nặng/tuổi ở nhóm đối tượng này.

ẤN
NH
CH

Trẻ em > 6 tuổi có mức phơi nhiễm tương tự như người lớn được dùng cùng liều lượng.
Chưa có nghiên cứu được động học của candesartan cilexetil ở trẻ em <1 tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 14 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản không quá 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

LABORATORIOS ALTER, S.A.

Mateo Inurria 30

28036 Madrid, Tây Ban Nha.

