Rx

CANDESARTAN 8

(Candesartan cilexetil 8mg)

"Để xa tầm tay trẻ em"

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"

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

"Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ"

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất: Candesartan cilexetil 8mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, Tinh bột ngô, Triethyl citrate, Hydroxypropyl cellulose, Croscarmellose sodium, Sodium lauryl sulfate, Màu Red Coninor (E-172), Magnesium stearate.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén.

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn màu hồng nhạt, một mặt có logo, một mặt khắc vạch, cạnh và thành viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH:

Candesartan 8 được chỉ định cho:

• Điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở người lớn.

• Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 tuổi đến nhỏ hơn 18 tuổi.

• Điều trị cho bệnh nhân trưởng thành bị suy tim và suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tống máu thất trái ≤ 40%) khi thuốc ức chế enzym chuyển Angiotensin (ACE) không được dung nạp hoặc liệu pháp bổ sung thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân có triệu chứng suy tim, mặc dù đã được điều trị tối ưu, khi thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid không được dung nạp (xem phần Cách dùng, liều dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học của thuốc).

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Candesartan 8 nên được dùng 1 lần mỗi ngày trong bữa ăn hoặc xa bữa ăn.

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

Liều dùng:

Liều lượng trong điều trị tăng huyết áp

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

Candesartan 8 cũng có thể được dùng cùng với các thuốc hạ huyết áp khác (xem phần Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học của thuốc).Việc bổ sung hydrochlorothiazid đã được chứng minh là có tác dụng hỗ trợ hạ huyết áp với các liều Candesartan khác nhau.

Người cao tuổi

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

Bệnh nhân bị suy giảm thể tích nội mạch

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

Suy thận

Liều khởi đầu ở bệnh nhân suy thận là 4 mg, kể cả bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo. Liều lượng nên được điều chỉnh tùy theo đáp ứng. Kinh nghiệm hạn chế ở bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối ($Cl_{creatinin}$ < 15 ml/phút) (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Suy gan

Liều khởi đầu là 4 mg, 1 lần/ngày được khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Liều có thể được điều chỉnh tùy theo đáp ứng. Candesartan 8 chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy gan nặng và/hoặc ứ mật (xem phần Chống chỉ định và Đặc tính dược động học).

Bệnh nhân da màu

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan ít rõ rệt hơn ở bệnh nhân da màu so với bệnh nhân không phải da màu. Do đó, việc tăng liều Candesartan 8 và điều trị đồng thời có thể cần thiết hơn để kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân da màu so với bệnh nhân không phải da màu (xem phần Đặc tính dược lực học của thuốc).

Trẻ em

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

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

Đối với bệnh nhân cân nặng < 50 kg: Ở những bệnh nhân huyết áp không được kiểm soát hiệu quả, có thể tăng liều lên 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 hiệu quả, có thể tăng liều lên 8 mg, một lần mỗi ngày và sau đó lên 16 mg, một lần mỗi ngày nếu cần thiết (xem phần Đặc tính dược lực học của thuốc).

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 thể bị suy giảm thể tích nội mạch (ví dụ: bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những trẻ bị suy thận), nên bắt đầu điều trị bằng Candesartan 8 dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và nên cân nhắc dùng liều khởi đầu thấp hơn liều khởi đầu chung ở trên (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Candesartan 8 chưa được nghiên cứu ở trẻ em có độ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút/1,73m^2 (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bệnh nhi da màu

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

Trẻ em từ dưới 1 tuổi đến dưới 6 tuổi

Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em từ 1 đến dưới 6 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần Đặc tính dược lực học của thuốc nhưng không thể đưa ra khuyến nghị nào về liều lượng.

Candesartan 8 chống chỉ định ở trẻ em dưới 1 tuổi (xem phần Chống chỉ định).

Liều lượng trong suy tim

Liều ban đầu thông thường được khuyến nghị của Candesartan là 4 mg mỗi ngày một lần. Việc tăng liều đến liều mục tiêu 32 mg một lần mỗi ngày (liều tối đa) hoặc liều dung nạp cao nhất được thực hiện bằng cách tăng gấp đôi liều trong khoảng thời gian ít nhất 2 tuần (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Đánh giá bệnh nhân suy tim phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận, bao gồm theo dõi creatinin và kali huyết thanh. Candesartan 8 có thể được dùng cùng với các thuốc điều trị suy tim khác, bao gồm thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và digitalis hoặc kết hợp các sản phẩm thuốc này. Candesartan 8 có thể được dùng đồng thời với thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng mặc dù đã tối ưu việc điều trị suy tim khi không dung nạp thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid. Sự kết hợp giữa thuốc ức chế ACE, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali và Candesartan 8 không được khuyến khích và chỉ nên được xem xét sau khi đánh giá cẩn thận các lợi ích và rủi ro tiềm ẩn (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tác dụng không mong muốn của thuốc và Đặc tính dược lực học của thuốc).

Đối tượng đặc biệt

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

Trẻ em

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

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định trong các trường hợp sau:

Quá mẫn với candesartan cilexetil hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Giai đoạn 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Sử dụng thuốc ở 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 Candesartan 8 với các sản phẩm có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR< 60 ml/phút/1,73m^2) (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học của thuốc).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

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

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE, 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, việc ức chế kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến khích (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược lực học của thuốc). Nếu việc ức chế kép được coi là thực sự cần thiết, điều này chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của nhân viên y tế và phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

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

Suy thận

Tương tự các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron khác, những thay đổi về chức năng thận có thể được dự đoán trước ở những bệnh nhân có nguy cơ được điều trị bằng Candesartan 8. Khi Candesartan 8 được sử dụng ở bệnh nhân tăng huyết áp bị suy thận, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh. Kinh nghiệm hạn chế ở bệnh nhân suy thận rất nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối ($Cl_{creatinin}$ <15 ml/phút). Ở những bệnh nhân này, cần điều chỉnh liều Candesartan 8 cẩn thận bằng cách theo dõi huyết áp cẩn thận.

Đánh giá bệnh nhân suy tim nên bao gồm đánh giá định kỳ chức năng thận, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi từ 75 tuổi trở lên và bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Khi điều chỉnh liều Candesartan 8, khuyến cáo theo dõi creatinin và kali huyết thanh.

Các thử nghiệm lâm sàng về suy tim không bao gồm những bệnh nhân có creatinin huyết thanh > 265 µmol/l (>3 mg/dl).

Trẻ em, bao gồm cả bệnh nhi bị suy thận

Candesartan 8 chưa được nghiên cứu ở trẻ em có độ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút/1,73m^2 (xem phần Cách dùng, liều dùng).

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

Nguy cơ tác dụng phụ, 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 8 kết hợp với thuốc ức chế ACE. Sự kết hợp ba loại thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid và candesartan cũng không được khuyến khích. Việc sử dụng các phối hợp này phải có sự giám sát của bác sĩ và phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

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

Chạy thận nhân tạo

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

Hẹp động mạch thận

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

Ghép thận

Có bằng chứng lâm sàng hạn chế về việc sử dụng Candesartan 8 ở những bệnh nhân đã được ghép thận.

Huyết áp thấp

Hạ huyết áp có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng Candesartan 8 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 như những người dùng thuốc lợi tiểu liều cao. Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị và cố gắng điều chỉnh tình trạng giảm thể tích tuần hoàn.

Đối với trẻ em, có thể bị suy giảm thể tích nội mạch (ví dụ với bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những trẻ bị suy thận), nên bắt đầu điều trị bằng Candesartan 8 dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và nên cân nhắc dùng liều khởi đầu thấp hơn (xem phần Cách dùng, liều dùng).

Gây mê và phẫu thuật

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

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

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

Cường aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân mắc chứng cường aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp tác dụng thông qua ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron. Do đó, việc sử dụng Candesartan 8 không được khuyến khích ở nhóm đối tượng này.

Tăng kali máu

Sử dụng đồng thời Candesartan 8 với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chất bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các sản phẩm thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali (ví dụ heparin, co-trimoxazol còn được gọi là trimethoprim/sulfamethoxazol) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp. Cần theo dõi nồng độ kali cẩn thận.

Ở những bệnh nhân suy tim được điều trị bằng Candesartan 8, có thể xảy ra tăng kali máu.

Khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali huyết thanh. Sự kết hợp giữa thuốc ức chế ACE, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (ví dụ spironolacton) và Candesartan 8 không được khuyến khích và chỉ nên được xem xét sau khi đánh giá cẩn thận những lợi ích và nguy cơ.

Thận trọng chung

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

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

Thai kỳ

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

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

** Cảnh báo tá dược:*

Thuốc này có chứa lactose, bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men lactase toàn phần 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 ARB không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Chống chỉ định sử dụng ARB trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ (xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nhỏ của các

rủi ro. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về rủi ro với ARB, nhưng những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng ARB được coi là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên chuyển sang phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế đã được chứng minh là an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng ARB ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Việc sử dụng ARB trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ gây độc cho bào thai ở người (giảm chức năng thận, thiểu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu đã tiếp xúc với ARB trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ, nên kiểm tra siêu âm chức năng thận và hộp sọ.

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

Phụ nữ cho con bú

Do không có thông tin liên quan đến việc sử dụng Candesartan 8 trong giai đoạn cho con bú, Candesartan 8 không được khuyến cáo và các thuốc điều trị thay thế có hồ sơ an toàn tốt hơn được ưu tiên hơn, đặc biệt là khi đang nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc

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

Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chất bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các sản phẩm thuốc khác (ví dụ heparin) có thể làm tăng nồng độ kali. Cần theo dõi nồng độ kali chặt chẽ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Sự gia tăng nồng độ lithium trong huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế ACE.

Triệu chứng tương tự có thể xảy ra với ARB. Không nên sử dụng candesartan với lithium. Nếu sự kết hợp là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithium trong huyết thanh.

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

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

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng việc ức chế kép hệ renin angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất tác dụng phụ cao hơn như hạ huyết áp, tăng kali máu và

giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân cho tác động RAAS đơn lẻ (xem phần Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học của thuốc).

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn. Không có dữ liệu ở trẻ em.

Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Trong điều trị tăng huyết áp

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, phản ứng bất lợi là nhẹ và thoáng qua. Tỷ lệ chung của các tác dụng phụ cho thấy không có mối liên quan với liều lượng hoặc tuổi tác.

Việc ngừng điều trị là do tác dụng phụ tương tự giữa candesartan cilexetil (3,1%) và giả dược (3,2%).

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

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Các tần suất được phân loại như sau: *Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000) và không rõ tần suất (không ước tính được tần suất từ các dữ liệu sẵn có).*

Hệ cơ quan	**Tần suất**	**Tác dụng không mong muốn**
Nhiễm khuẩn và nhiễm độc	Thường gặp	Nhiễm khuẩn 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	Chóng mặt/hoa mắt, nhức đầu
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	Ho
Rối loạn hệ tiêu hóa	Rất hiếm gặp	Buồn nôn
	Không rõ tần suất	Tiêu chảy
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp	Tăng men gan, bất thường về chức năng gan hoặc viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm gặp	Phù mạch, phát ban, nổi mày đay, ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất hiếm gặp	Đau lưng, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	Rất hiếm gặp	Suy giảm chức năng thận, bao gồm cả trường hợp suy thận ở bệnh nhân có nguy cơ (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*

Kết quả xét nghiệm

Nhìn chung, không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng của Candesartan 8 đối với các chỉ số xét nghiệm thông thường. Đối với các chất ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron khác, đã thấy có sự giảm nhẹ về lượng hemoglobin. Thông thường, không cần theo dõi thường xuyên các chỉ số

xét nghiệm đối với bệnh nhân dùng Candesartan 8. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy thận, nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh.

Trẻ em

Tính an toàn của candesartan cilexetil đã được theo dõi ở 255 trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 tuổi đến dưới 18 tuổi bị tăng huyết áp, trong nghiên cứu hiệu quả lâm sàng kéo dài 4 tuần và nghiên cứu nhãn mở kéo dài 1 năm (xem phần Đặc tính dược lực học của thuốc). Ở hầu hết các cơ quan, tần suất tác dụng phụ ở trẻ em nằm trong phạm vi thường gặp/ít gặp. Trong khi tính chất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ tương tự như ở người lớn (xem bảng trên), thì tần suất của tất cả các tác dụng phụ đều cao hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên, đặc biệt là:

• Nhức đầu, chóng mặt và nhiễm trùng đường hô hấp trên là "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 chức năng gan bất thường "thường gặp" ở trẻ em và "rất hiếm gặp" ở người lớn

• Rối loạn nhịp xoang, viêm mũi họng, sốt "thường gặp" và đau hầu họng "rất thường gặp" ở trẻ em nhưng không được báo cáo ở người lớn. Tuy nhiên, đây là những triệu chứng tạm thời và phổ biến ở trẻ em.

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

Điều trị suy tim

Dữ liệu về tác dụng phụ của Candesartan 8 ở người lớn bị suy tim phù hợp với dược lý học của thuốc và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân. Trong chương trình lâm sàng CHARM, so sánh Candesartan 8 với liều lên tới 32mg (n=3,803) so với giả dược (n=3,796), 21,0% ở nhóm candesartan cilexetil và 16,1% ở nhóm giả dược đã ngừng điều trị vì tác dụng phụ. Các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất là tăng kali máu, hạ huyết áp và suy thận. Những biến cố này phổ biến hơn ở những bệnh nhân trên 70 tuổi, bệnh nhân đái tháo đường hoặc đối tượng dùng các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosteron, đặc biệt là thuốc ức chế enzym chuyển ACE và/hoặc spironolacton.

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường.

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 hệ tiêu hóa	Rất hiếm gặp	Buồn nôn
	Không rõ tần suất	Tiêu chảy
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp	Tăng men gan, chức năng gan bất thường hoặc viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm gặp	Phù mạch, phát ban, mày đay, ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất hiếm gặp	Đau lưng, đau khớp, đau cơ

Rối loạn thận và hệ tiết niệu	Thường gặp	Suy thận, bao gồm suy thận ở bệnh nhân có nguy cơ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)*

Kết quả xét nghiệm

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

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi sản phẩm thuốc được cấp phép lưu hành là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc.

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quá liều:

Dựa trên những cân nhắc về dược lý, biểu hiện chính của quá liều có thể là hạ huyết áp có triệu chứng và chóng mặt. Trong một số trường hợp riêng lẻ, các báo cáo về quá liều (lên đến 672 mg candesartan cilexetil) ở người lớn không có biến chứng.

Xử trí khi dùng thuốc quá liều:

Nếu hạ huyết áp có triệu chứng xảy ra, nên tiến hành điều trị triệu chứng và theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Bệnh nhân nên được đặt nằm ngửa với hai chân nâng cao. Nếu điều này vẫn chưa đủ, nên tăng thể tích huyết tương bằng cách truyền, ví dụ như dung dịch muối đẳng trương. Có thể sử dụng các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm nếu các biện pháp nêu trên không đủ để xử trí.

Candesartan không được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

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

Mã ATC: C09CA06.

Cơ chế hoạt động

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

Tác động dược lực học

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

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

của thụ thể angiotensin II (AT1) dẫn đến tăng nồng độ renin huyết tương, nồng độ angiotensin I và angiotensin II liên quan đến liều dùng và giảm nồng độ aldosteron trong huyết tương.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Tăng huyết áp

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

Sau khi dùng một liều candesartan cilexetil, tác dụng hạ huyết áp thường xuất hiện trong vòng 2 giờ. Hầu hết tác dụng hạ huyết áp ở bất kỳ liều nào thường đạt được trong vòng 4 tuần và được duy trì khi điều trị lâu dài. Theo một phân tích tổng hợp, tác dụng của việc tăng liều từ 16 mg lên 32 mg mỗi ngày một lần là thấp. Tính đến sự khác biệt giữa các cá nhân, có thể thấy tác dụng cao hơn mức trung bình ở một số bệnh nhân. Candesartan cilexetil một lần mỗi ngày giúp giảm huyết áp hiệu quả trong 24 giờ, với rất ít sự khác biệt giữa giá trị tối đa và tối thiểu của huyết áp tâm thu và tâm trương 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 (tâm thu/tâm trương) là 13,1/10,5 mmHg với candesartan cilexetil 32 mg một lần mỗi ngày và 10,0/8,7 mmHg với losartan kali 100 mg một lần mỗi ngày (chênh lệch giảm huyết áp 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Khi sử dụng candesartan cilexetil cùng với hydrochlorothiazid sẽ làm giảm huyết áp nhiều hơn. Tác dụng hạ huyết áp tăng lên khi candesartan cilexetil kết hợp với amlodipin hoặc felodipin.

Các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron có tác dụng hạ huyết áp kém rõ rệt hơn ở bệnh nhân da màu (thường là nhóm dân số có hàm lượng renin thấp) so với bệnh nhân không phải da màu. Đây cũng là trường hợp của candesartan. Trong một thử nghiệm lâm sàng nhãn mở ở 5156 bệnh nhân tăng huyết áp tâm trương, mức giảm huyết áp khi điều trị bằng candesartan ở người da màu ít hơn đáng kể so với bệnh nhân không phải da màu (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 có tác dụng hoặc làm tăng tốc độ lọc cầu thận, trong khi sức cản mạch máu thận và phân suất lọc giảm. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 3 tháng ở bệnh nhân tăng huyết áp mắc đái tháo đường tuýp 2 và tiểu albumin vi thể, điều trị hạ huyết áp bằng candesartan cilexetil làm giảm bài tiết albumin trong nước tiểu (tỷ lệ albumin/creatinin, trung bình 30%, khoảng tin cậy (KTC) 95%: 15-42%).

Hiện tại không có dữ liệu về tác dụng của candesartan đối với sự tiến triển thành bệnh thận do đái tháo đường.

Tác dụng của candesartan cilexetil 8-16 mg (liều trung bình 12 mg), một lần mỗi ngày, đối với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với 4.937 bệnh nhân cao tuổi (70-89 tuổi; 21% từ 80 tuổi trở lên) bị tăng huyết áp nhẹ đến trung bình kéo dài trung bình 3,7 năm (Nghiên cứu về nhận thức và tiên lượng ở người cao tuổi). Bệnh nhân được dùng candesartan cilexetil hoặc giả dược cùng với phương pháp điều trị hạ huyết áp khác nếu cần. Huyết áp giảm từ 166/90 xuống 145/80 mmHg ở nhóm candesartan và từ 167/90 xuống 149/82 mmHg ở nhóm đối chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiêu chí chính, các biến cố tim mạch nặng (tử vong do tim mạch, đột quỵ không gây tử vong và nhồi máu cơ tim không gây tử vong). Có 26,7 biến cố trên 1000 bệnh nhân/năm ở nhóm candesartan so với 30,0 biến cố trên 1000 bệnh nhân/năm ở nhóm đối chứng (nguy cơ tương đối 0,89, KTC 95%: 0,75 đến 1,06, p=0,19).

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) đã kiểm tra việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE với thuốc ức chế 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 cơ quan đích. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận do đái tháo đường.

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

Do đó, không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân mắc 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 bổ sung aliskiren vào liệu pháp tiêu chuẩn của thuốc ức chế ACE hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và mắc các bệnh mạn tính như bệnh thận, bệnh tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã bị chấm dứt sớm vì tăng nguy cơ xảy ra kết quả bất lợi. Tử vong do tim mạch và đột quỵ đều xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm dùng aliskiren hơn ở nhóm giả dược và các tác dụng phụ và tác dụng phụ nghiêm trọng đáng quan tâm (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

Bệnh nhi tăng huyết áp

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan đã được đánh giá ở trẻ tăng huyết áp từ 1 đến dưới 6 tuổi và từ 6 đến dưới 17 tuổi trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi kéo dài 4 tuần.

Ở 93 bệnh nhi từ 1 đến dưới 6 tuổi, 74% trong số đó mắc bệnh thận, được chọn ngẫu nhiên để uống hỗn dịch candesartan cilexetil 0,05, 0,20 hoặc 0,40 mg/kg mỗi ngày một lần. Phương pháp phân tích chính là độ dốc của sự thay đổi huyết áp tâm thu theo liều lượng.

Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương giảm 6,0/5,2 xuống 12,0/11,1 mmHg so với mức ban đầu sau 3 liều candesartan cilexetil. Tuy nhiên, vì không có nhóm dùng giả dược nên mức độ thực sự của tác động lên huyết áp vẫn chưa chắc chắn, khiến việc đánh giá kết luận về sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ trở nên khó khăn ở nhóm tuổi này.

Ở trẻ em từ 6 đến dưới 17 tuổi, 240 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng giả dược hoặc candesartan cilexetil liều thấp, trung bình hoặc cao theo tỷ lệ 1: 2: 2: 2. Đối với trẻ nặng < 50 kg, liều candesartan cilexetil là 2, 8 hoặc 16 mg một lần mỗi ngày. Ở trẻ nặng > 50 kg, liều candesartan cilexetil là 4, 16 hoặc 32 mg một lần mỗi ngày. Candesartan ở liều phối hợp làm giảm huyết áp tâm thu khi ngồi (SiSBP) 10,2 mmHg (P< 0,0001) và huyết áp tâm trương khi ngồi (SiDBP) (P=0,0029) xuống 6,6 mmHg, so với mức cơ bản. Ở nhóm giả dược, SiSBP cũng giảm 3,7 mmHg (p=0,0074) và 1,80 mmHg đối với SiDBP (p=0,0992) so với ban đầu.

Mặc dù giả dược có tác dụng đáng kể, nhưng tất cả các liều candesartan riêng lẻ (và tất cả các liều phối hợp) đều vượt trội hơn đáng kể so với giả dược. Đáp ứng tối đa trong việc giảm huyết áp ở trẻ em dưới 50 kg và trên 50 kg đạt được ở liều tương ứng là 8 mg và 16 mg, tác dụng giảm dần sau thời điểm đó.

Trong số những người tình nguyện, 47% là bệnh nhân da màu và 29% là nữ; tuổi trung bình là 12,9 +/- 2,6 tuổi. Ở trẻ em từ 6 đến dưới 17 tuổi, bệnh nhân da màu có xu hướng ít bị ảnh hưởng đến huyết áp hơn so với bệnh nhân không phải da màu.

Suy tim

Điều trị bằng candesartan cilexetil làm giảm tỷ lệ tử vong, giảm nhập viện do suy tim và cải thiện các triệu chứng ở bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thu thất trái như trong chương trình Candesartan trong suy tim – Đánh giá về khả năng giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật (CHARM).
Chương trình nghiên cứu mù đôi, có đối chứng giả dược ở bệnh nhân suy tim mạn tính (CHF) theo chức năng của NYHA từ độ II đến độ IV bao gồm ba nghiên cứu riêng biệt: CHARM-Alternative (n=2.028) ở bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái (LVEF) ≤ 40% không được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển ACE do không dung nạp (chủ yếu do ho, 72%), CHARM-Added (n=2.548) ở bệnh nhân LVEF ≤ 40% và được điều trị bằng thuốc ức chế ACE, và CHARM-Preserved (n=3.023) ở bệnh nhân LVEF > 40%. Bệnh nhân điều trị CHF tối ưu lúc ban đầu được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược hoặc candesartan cilexetil (tăng từ 4 mg hoặc 8 mg một lần mỗi ngày đến 32 mg một lần mỗi ngày hoặc liều dung nạp cao nhất, liều trung bình 24 mg) và theo dõi trong thời gian trung bình là 37,7 tháng. Sau 6 tháng điều trị, 63% bệnh nhân vẫn dùng candesartan cilexetil (89%) đạt được liều mục tiêu là 32 mg.
Trong CHARM-Alternative, tiêu chí tổng hợp về tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do CHF lần đầu giảm đáng kể ở nhóm dùng candesartan so với giả dược, tỷ số nguy cơ (HR) 0,77 (KTC 95%: 0,67 đến 0,89, p<0,001). Điều này tương ứng với mức giảm rủi ro tương đối là 23%. Trong số các bệnh nhân dùng candesartan, 33,0% (KTC 95%: 30,1 đến 36,0) và bệnh nhân dùng giả dược 40,0% (KTC 95%: 37,0 đến 43,1), đã trải qua biến cố này, độ lệch tuyệt đối 7,0% (KTC 95%: 11,2 đến 2,8). 14 bệnh nhân cần được điều trị trong suốt thời gian nghiên cứu để ngăn ngừa một bệnh nhân tử vong vì biến cố tim mạch hoặc phải nhập viện để điều trị suy tim. Tiêu chí tổng hợp về tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do CHF lần đầu cũng giảm đáng kể với candesartan, HR 0,80 (KTC 95%: 0,70 đến 0,92, p=0,001). Trong số các bệnh nhân dùng candesartan 36,6% (KTC 95%: 33,7 đến 39,7) và bệnh nhân dùng giả dược 42,7% (KTC 95%: 39,6 đến 45,8), độ lệch tuyệt đối 6,0% (KTC 95%: 10,3 đến 1,8). Tỷ lệ tử vong và bệnh tật (nằm viện do CHF) của các tiêu chí tổng hợp này đều góp phần tạo nên tác dụng có lợi của candesartan. Điều trị bằng candesartan cilexetil giúp cải thiện mức độ chức năng theo NYHA (p=0,008).
Trong CHARM-Added, tiêu chí tổng hợp về tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do CHF lần đầu giảm đáng kể ở nhóm dùng candesartan so với giả dược, HR 0,85 (KTC 95%: 0,75 đến 0,96, p=0,011). Điều này tương ứng với mức giảm rủi ro tương đối là 15%. Trong số các bệnh nhân dùng candesartan, 37,9% (KTC 95%: 35,2 đến 40,6) và bệnh nhân dùng giả dược 42,3% (KTC 95%: 39,6 đến 45,1) đã trải qua biến cố này, độ lệch tuyệt đối 4,4% (KTC 95%: 8,2 đến 0,6). 23 bệnh nhân cần được điều trị trong suốt thời gian nghiên cứu để ngăn ngừa một bệnh nhân tử vong vì biến cố tim mạch hoặc phải nhập viện để điều trị suy tim. Tiêu chí tổng hợp về tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do CHF lần đầu cũng giảm đáng kể với candesartan, HR 0,87 (KTC 95%: 0,78 đến 0,98, p=0,021). Trong số bệnh nhân dùng candesartan 42,2% (KTC 95%: 39,5 đến 45,0) và bệnh nhân dùng giả dược là 46,1% (KTC 95%: 43,4 đến 48,9) đã trải qua biến cố này, chênh lệch tuyệt đối 3,9% (KTC 95%: 7,8 đến 0,1). Cả tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh của các tiêu chí tổng hợp này đều góp phần tạo nên tác dụng có lợi của candesartan.
Điều trị bằng candesartan cilexetil giúp cải thiện mức độ chức năng theo NYHA (p=0,020).
Trong CHARM-Preserved, không đạt được mức giảm có ý nghĩa thống kê về tiêu chí tổng hợp về tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do CHF lần đầu, HR 0,89 (KTC 95%: 0,77 đến 1,03, p=0,118). Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân không có ý nghĩa thống kê khi kiểm tra riêng biệt trong mỗi nghiên cứu trong số ba nghiên cứu CHARM. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân cũng được đánh giá trong nghiên cứu CHARM Alternative và CHARM-Added, HR 0,88 (KTC 95%: 0,79 đến 0,98, p=0,018) và cả ba nghiên cứu, HR 0,91 (KTC 95%: 0,83 đến 1,00, p=0,055).

Tác dụng có lợi của candesartan nhất quán không phân biệt tuổi tác, giới tính và thuốc dùng đồng thời. Candesartan cũng có hiệu quả ở những bệnh nhân dùng cả thuốc chẹn beta và thuốc ức chế ACE cùng lúc, và hiệu quả này đạt được dù bệnh nhân có dùng thuốc ức chế ACE ở liều mục tiêu được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị hay không.
Ở những bệnh nhân mắc CHF và suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tống máu thất trái, LVEF ≤40%), candesartan làm giảm sức cản mạch máu toàn thân và áp lực mao mạch phổi bít, tăng hoạt động renin huyết tương và nồng độ angiotensin II, đồng thời giảm nồng độ aldosteron.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu và phân bố

Sau khi uống, candesartan cilexetil chuyển thành hoạt chất candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan khoảng 40% sau khi uống dung dịch candesartan cilexetil. Sinh khả dụng tương đối của dạng viên nén so với cùng dung dịch uống là khoảng 34% với chênh lệch nhỏ. Do đó, sinh khả dụng tuyệt đối ước tính của thuốc là 14%. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) đạt được sau khi uống thuốc 3-4 giờ. Nồng độ candesartan trong huyết tương tăng tuyến tính khi tăng liều trong khoảng liều điều trị. Không có sự khác biệt liên quan đến giới tính trong dược động học của candesartan được quan sát thấy. Diện tích dưới đường cong của nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) của candesartan không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn.
Candesartan gắn 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 thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu và mật và chỉ được thải trừ ở mức độ nhỏ qua chuyển hóa ở gan (CYP2C9). Các nghiên cứu tương tác hiện có cho thấy không có tác dụng trên CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu *in vitro*, dự kiến không có tương tác xảy ra ở *in vivo* với các thuốc có quá trình chuyển hóa phụ thuộc vào isoenzym cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4. Thời gian bán thải của candesartan là khoảng 9 giờ. Không có sự tích lũy sau khi dùng nhiều liều.
Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, với độ thanh thải qua thận khoảng 0,19 ml/phút/kg. Việc đào thải candesartan qua thận được thực hiện bằng cách lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Sau khi uống một liều candesartan cilexetil có đánh dấu ^{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.
Khoảng 56% liều dùng được tìm thấy trong phân dưới dạng candesartan và 10% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính.

Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

Ở người cao tuổi (trên 65 tuổi), C_{max} và AUC của candesartan tăng lần lượt khoảng 50% và 80% so với người trẻ tuổi.
Tuy nhiên, đáp ứng huyết áp và tỷ lệ tác dụng phụ là tương tự nhau sau khi dùng một liều Candesartan 8 nhất định ở bệnh nhân trẻ và người cao tuổi (xem phần Cách dùng, liều dùng).
Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, C_{max} và AUC của candesartan tăng tương ứng khoảng 50% và 70% khi dùng liều lặp lại, nhưng t½ không thay đổi so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Những thay đổi tương ứng ở bệnh nhân suy thận nặng lần lượt là khoảng 50% và 110%. T½ của candesartan tăng gần gấp đôi ở bệnh nhân suy thận nặng. AUC của candesartan ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo tương tự như ở bệnh nhân suy thận nặng.

Trong hai nghiên cứu, bao gồm những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, AUC trung bình của candesartan tăng khoảng 20% trong một nghiên cứu và 80% trong nghiên cứu kia (xem phần Cách dùng, liều dùng).
Chưa có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.
Trẻ em
Các đặc tính dược động học của candesartan được đánh giá ở trẻ em bị tăng huyết áp từ 1 đến dưới 6 tuổi và từ 6 đến dưới 17 tuổi trong hai nghiên cứu dược động học liều duy nhất.
Ở trẻ em từ 1 đến dưới 6 tuổi, 10 trẻ nặng từ 10 đến < 25 kg được dùng một liều duy nhất 0,2 mg/kg hỗn dịch uống. Không có mối tương quan giữa C_{max} và AUC với tuổi hoặc cân nặng. Do đó, khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và cân nặng/tuổi ở nhóm đối tượng này vẫn chưa được biết rõ.
Ở trẻ em từ 6 đến dưới 17 tuổi, 22 trẻ nhận được một liều duy nhất viên 16 mg. Không có mối tương quan giữa C_{max} và AUC theo tuổi. Tuy nhiên, trọng lượng dường như có mối tương quan đáng kể với C_{max} (p=0,012) và AUC (p=0,011). Không có dữ liệu về độ thanh thải được ghi nhận, do đó khả năng có mối tương quan giữa độ thanh thải và cân nặng/tuổi ở nhóm đối tượng này vẫn chưa được biết đến.
Trẻ em trên 6 tuổi có mức độ phơi nhiễm tương tự như người lớn khi dùng cùng liều lượng.
Dược động học của candesartan cilexetil chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi dưới 1 tuổi.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 2 vỉ x 10 viên, Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên, Hộp 20 vỉ x 10 viên, Hộp 50 vỉ x 10 viên, Chai 30 viên, Chai 100 viên, Chai 200 viên, Chai 300 viên, Chai 500 viên, Chai 1000 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Dưới 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

16. HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: NSX.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM KHÁNH HÒA
Địa chỉ: Đường 2/4, khóm Đông Bắc, phường Vĩnh Hòa, thành phố Nha Trang, tỉnh Khánh Hòa, Việt Nam.

Nha Trang, ngày 01 tháng 11 năm 2023
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM KHÁNH HÒA
TỔNG GIÁM ĐỐC

M.S.D.N: 4200[illegible]-C.T.C.P
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM KHÁNH HÒA
TP. NHA TRANG - T. KHÁNH HÒA

DS. Lê Nhuận