

# Atasart<sup>®</sup> Tablets 8mg, 16mg

R<sub>x</sub> Prescription drug Candesartan Cilexetil

## COMPOSITION:

Each tablet contains:

Atasart 8mg:

- Active ingredient: Candesartan Cilexetil.....8.0mg
- Excipients: Hypromellose (HPMC 6 cps), Lactose, Carmellose calcium, Polysorbate 80, Magnesium stearate , Ferric oxide yellow.

Atasart 16mg:

- Active ingredient: Candesartan Cilexetil.....16.0mg
- Excipients: Hypromellose (HPMC 6 cps), Lactose, Carmellose calcium, Polysorbate 80, Magnesium stearate.

## PHARMACOKINETICS

### Absorption:

Candesartan cilexetil is rapidly and completely bioactivated by ester hydrolysis during absorption from the gastrointestinal tract to candesartan, a selective AT<sub>1</sub> subtype angiotensin II receptor antagonist.

Following administration of candesartan cilexetil, the absolute bioavailability of candesartan was estimated to be 15%. After tablet ingestion, the peak serum concentration (C<sub>max</sub>) is reached after 3 to 4 hours. Food with a high fat content does not affect the bioavailability of candesartan after candesartan cilexetil administration.

### Distribution:

After single and repeated administration, the pharmacokinetics of candesartan are linear for oral doses up to 32 mg of candesartan cilexetil. Candesartan cilexetil and its inactive metabolite do not accumulate in serum upon repeated once daily dosing.

The volume of distribution of candesartan cilexetil is 0.13L/kg. Candesartan is highly bound to plasma proteins (>99%) and does not penetrate red blood cells. The protein binding is constant at candesartan cilexetil plasma concentrations well above the range achieved with recommended doses.

### Metabolism & Excretion

Candesartan undergoes minor hepatic metabolism by O-deethylation to an inactive metabolite.

When candesartan is administered orally about 26% of the dose is excreted unchanged in urine. Total plasma clearance of candesartan is 0.37mL/min/kg, with a renal clearance of 0.19mL/min/kg. The elimination half-life of candesartan is approximately 9 hours.

## PHARMACODYNAMICS

Candesartan blocks the vasoconstrictor and aldosterone secreting effects of angiotensin II by selectively blocking the binding of angiotensin II to the AT<sub>1</sub> receptor in many tissues, such as vascular smooth muscle and the adrenal gland. Its action is, therefore, independent of the pathways for angiotensin II synthesis.

There is also an AT<sub>2</sub> receptor found in many tissues, but AT<sub>2</sub> is not known to be associated with cardiovascular homeostasis. Candesartan has much greater affinity (>10,000 folds) for the AT<sub>1</sub> receptor than for the AT<sub>2</sub> receptor.

Blockade of the renin-angiotensin system with ACE inhibitors, which inhibit the biosynthesis of angiotensin II from angiotensin I, is widely used in the treatment of hypertension. ACE inhibitors also inhibit the degradation of bradykinin, a reaction also catalyzed by ACE. Because candesartan does not inhibit ACE (kininase II), it does not affect the response to bradykinin. Candesartan does not bind to or block other hormone receptors or ion channels known to be important in cardiovascular regulation. Blockade of the angiotensin II receptor inhibits the negative regulatory feedback of angiotensin II on renin secretion, but the resulting increased plasma renin activity and angiotensin II circulating levels do not overcome the effect of candesartan on blood pressure.

## INDICATIONS:

- ATASART (Candesartan Cilexetil) is indicated for the treatment of hypertension. It may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.

## CONTRAINDICATIONS:

- ATASART (Candesartan Cilexetil) is contraindicated in patients who are hypersensitive to this drug or any component of this product.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION:

- ATASART (Candesartan Cilexetil) may be administered with or without food. Dosage must be individualized. Blood pressure response is dose related over the range of 2 to 32 mg. The usual recommended starting dose is 16mg Candesartan Cilexetil once daily when it is used as monotherapy in patients who are not volume depleted.
- ATASART can be administered once or twice daily with total daily doses ranging from 8mg to 32mg of Candesartan Cilexetil. Larger doses do not appear to have a greater effect, and there is relatively little experience with such doses. Most of the antihypertensive effect is present within 2 weeks, and maximal blood pressure reduction is generally obtained within 4 to 6 weeks of treatment with ATASART.
- If blood pressure is not controlled by ATASART alone, a diuretic may be added. ATASART may be administered with other antihypertensive agents.
- Hepatic Impairment: In patients with moderate hepatic impairment, consideration should be given to initiation of ATASART at a lower dose. No initial dosage adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment.
- Volume depleted patients: For patients with possible depletion of intravascular volume (e.g., patients treated with diuretics, particularly those with impaired renal function), consideration should be given to initiation of ATASART at a lower dose.

*Dosage may be adjusted according to age and symptom.*

## ADVERSE REACTIONS:

In general, treatment with Candesartan Cilexetil was well tolerated. However, the adverse effects reported with Candesartan are usually mild and transient including headache and dizziness.

Potentially important adverse events that have been reported, whether or not attributed to treatment, with an incidence of 0.5% cannot be determined whether these events were causally related to Candesartan Cilexetil:

- Body as a Whole: asthenia, fever.
- Central and Peripheral Nervous System: paraesthesia, vertigo.
- Gastrointestinal System Disorder: dyspepsia, gastroenteritis.
- Heart Rate and Rhythm Disorders: tachycardia, palpitation.

- Metabolic and Nutritional Disorders: creatinine phosphokinase increase, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hyperuricemia.
- Musculoskeletal System Disorders: myalgia.
- Platelet/Bleeding-Clotting Disorders: epistaxis.
- Psychiatric Disorders: anxiety, depression, somnolence.
- Respiratory System Disorders: dyspnea.
- Skin and Appendages Disorders: rash, increase sweating.
- Urinary System Disorders: hematuria.
- Other reported events seen less frequently included angina pectoris, myocardial infarction, and angioedema. Adverse events occurred at about the same rates in men and women, older and younger patients and black and non-black patients.
- Following adverse effects are rarely reported:
  - . Digestive: Abnormal hepatic function and hepatitis
  - . Hematologic: Neutropenia, leukopenia and agranulocytosis
  - . Metabolic and Nutritional disorders: Hyperkalemia, hyponatremia.
  - . Renal: Renal impairment, renal failure.
  - . Skin and Appendages disorders: Pruritis and urticaria.

*Inform doctors with side effects when using medicine*

## PRECAUTIONS:

### Hypotension in Volume and Salt depleted patients:

In patients with an activated renin-angiotensin system, such as volume and/ or salt depleted patients (e.g., those being treated with diuretics), symptomatic hypotension may occur. These conditions should be corrected prior to administration of ATASART (Candesartan Cilexetil), or the treatment should start under close medical supervision. If hypotension occurs, the patients should be placed in the supine position and, if necessary, given an intravenous infusion of normal saline. A transient hypotensive response is not a contraindication to further treatment which usually can be continued without difficulty once the blood pressure has stabilized.

### Impaired Renal Function:

As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin aldosterone system, changes in renal function may be anticipated in susceptible individuals treated with ATASART (Candesartan Cilexetil). Caution should be made while using this medication. In studies of ACE inhibitors in patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis, increases in serum creatinine or blood urea nitrogen (BUN) have been reported. There has been no long-term use of ATASART in patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis, but similar results may be expected.

## USE IN PREGNANCY AND LACTATION

### Pregnancy:

When used in pregnancy during the second and third trimesters, drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and even death to the developing fetus. When pregnancy is detected, ATASART (Candesartan Cilexetil) should be discontinued as soon as possible.

### Lactation:

It is not known whether Candesartan Cilexetil is secreted in human milk. However, Candesartan is excreted in the milk of lactating rats. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant ATASART should not be given during breast-feeding.

## DRUG INTERACTIONS:

- Since Candesartan Cilexetil is not significantly metabolized by the cytochrome P450 system and at therapeutic concentrations has no effects on P450 enzymes, interactions with drugs that inhibit or are metabolized by those enzymes would not be expected.
- No significant drug interactions have been reported in studies of Candesartan Cilexetil given with other drugs such as glyburide, nifedipine, digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, and oral contraceptives in healthy volunteers.
- Since ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers both can increase the concentrations of potassium in the blood, other medications that can increase the concentration of potassium in the blood, such as spironolactone, and potassium supplements, should be used cautiously with Candesartan Cilexetil.
- An increase in serum lithium concentration has been reported during concomitant administration of lithium with Candesartan Cilexetil, so careful monitoring of serum lithium levels is recommended during concomitant use.

## OVERDOSAGE

The most likely manifestation of overdosage would be hypotension, dizziness, and tachycardia; bradycardia could occur from parasympathetic (vagal) stimulation. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be instituted. Candesartan cannot be removed by hemodialysis.

**STORAGE CONDITIONS:** Store in a cool place, protect from sunlight, at temperature below 30°C.

**SHELF-LIFE:** 36 months from the manufacturing date.

## HOW SUPPLIED:

- ATASART 8mg tablet: 2 blisters x 7 Tablets/Box.
- ATASART 16mg tablet: 4 blisters x 7 Tablets/Box.

**SPECIFICATION:** Manufacturer.

## WARNING:

- Read carefully the leaflet before use.
- For further information, please contact your doctor.
- This drug is dispensed on prescription only.
- Keep out of reach of children.

Manufactured by:



**Getz**  
pharma  
(PVT) LIMITED  
www.getzpharma.com

29-30/27,  
K.I.A., Karachi,  
Pakistan

VN06-200006456



Thuốc kê toa

# Viên nén Atasart® 8mg, 16mg Candesartan Cilexetil

## THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén chứa:

### Atasart 8mg:

- Hoạt chất: Candesartan Cilexetil 8,0mg
- Tá dược: Lactose, Carboxy methyl cellulose canxi, Polysorbate 80, Pharmacoat 606 (HPMC), Magnesium stearate, màu vàng.

### Atasart 16mg:

- Hoạt chất: Candesartan Cilexetil 16,0mg
- Tá dược: Lactose, Carboxy methyl cellulose canxi, Polysorbate 80 0,8mg, Pharmacoat 606 (HPMC), Magnesium stearate.

## ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

### Hấp thu

Candesartan cilexetil được hấp thu nhanh chóng và sinh chuyển hóa hoàn toàn bằng cách thủy phân ester trong khi hấp thu từ ống tiêu hóa thành Candesartan, là một chất đối kháng chọn lọc thụ thể AT1 angiotensin II.

Sinh khả dụng tuyệt đối của Candesartan vào khoảng 15%. Sau khi dùng thuốc bằng đường uống, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 3 đến 4 giờ. Thận ăn giàu chất béo không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của Candesartan.

### Phân bố

Sau khi dùng liều đơn, lặp lại, được động học của Candesartan tuyến tính với liều dùng lên đến 32mg Candesartan cilexetil. Candesartan và các chất chuyển hóa không hoạt tính của nó không tích lũy trong cơ thể khi lặp lại liều mỗi ngày một lần.

Thể tích phân bố của Candesartan là 0,13L/ kg. Tỷ lệ gắn kết của Candesartan với protein huyết tương cao (> 99%), thuốc không thấm vào tế bào hồng cầu.

### Chuyển hóa và thải trừ

Candesartan chuyển hóa một phần nhỏ ở gan qua con đường O-deethyl hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Sau khi dùng đường uống Candesartan, khoảng 26% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của Candesartan là 0,37 ml/phút/kg, với độ thanh thải cầu thận là 0,19 ml/phút/kg. Thời gian bán thải của Candesartan khoảng 9 giờ.

## ĐƯỢC LỰC HỌC

- Candesartan ngăn cản tác dụng cơ mạch và tác dụng gây tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách ức chế có chọn lọc sự gắn kết angiotensin II vào thụ thể AT1 của nhiều mô như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận. Vì thế, tác dụng của nó phụ thuộc vào cách tổng hợp angiotensin II.

- Thụ thể AT2 cũng được tìm thấy ở nhiều mô nhưng chưa được cho rằng có vai trò trong việc giữ cân bằng hệ nội mô tim mạch. Candesartan có nhiều điểm tương đồng (> 10000) với thụ thể AT1 hơn thụ thể AT2.

- Tác động phong bế hệ renin – angiotensin bằng chất ức chế men chuyển, ức chế sinh tổng hợp angiotensin II từ angiotensin I, được sử dụng rộng rãi trong điều trị cao huyết áp. Chất ức chế men chuyển cũng ức chế sự thoái biến bradykinin, một phản ứng nhờ xúc tác của các men chuyển hóa. Vì Candesartan không ức chế men chuyển (kininase II), do đó nó không ảnh hưởng đến sự đáp ứng của bradykinin. Candesartan không gắn kết cũng như phong tỏa các thụ thể hormone khác hay các kênh ion quan trọng trong điều hòa tim mạch.

- Phong bế thụ thể angiotensin II làm ức chế cơ chế điều hòa phản hồi âm tính của angiotensin II trên sự tiết renin, tuy nhiên sự tăng hoạt tính renin huyết tương và nồng độ angiotensin II trong tuần hoàn không vượt qua tác động của Candesartan trên huyết áp.

## CHỈ ĐỊNH

ATASART (Candesartan Cilexetil) được chỉ định để điều trị tăng huyết áp. Có thể sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuốc trị cao huyết áp khác.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định viên Candesartan Cilexetil trên bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

## LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

ATASART (Candesartan Cilexetil) có thể dùng kèm hay không kèm với thức ăn. Liều dùng tùy thuộc vào từng bệnh nhân. Đáp ứng huyết áp phụ thuộc vào liều trong khoảng từ 2 đến 32mg Candesartan Cilexetil. Liều khởi đầu thông thường là 16mg Candesartan Cilexetil 1 lần/ngày khi dùng đơn trị ở bệnh nhân không bị giảm thể tích dịch.

ATASART có thể dùng 1 hoặc 2 lần/ngày với tổng liều hàng ngày trong khoảng 8mg đến 32mg. Liều cao hơn không cho hiệu quả cao hơn, và có ít kinh nghiệm đối với những liều như vậy. Hầu hết tác động chống tăng huyết áp xuất hiện trong vòng 2 tuần, và hiệu quả giảm huyết áp cao nhất đạt được trong vòng 4 đến 6 tuần sau khi điều trị bằng ATASART.

Nếu việc sử dụng riêng lẻ ATASART (Candesartan Cilexetil) không kiểm soát được huyết áp, có thể dùng thêm thuốc lợi tiểu. ATASART có thể được dùng phối hợp với các thuốc trị cao huyết áp khác.

**Bệnh nhân suy gan:** Ở bệnh nhân suy gan trung bình, cần phải cân nhắc sử dụng ATASART (Candesartan Cilexetil) với liều khởi đầu thấp hơn. Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan nhẹ.

**Bệnh nhân giảm thể tích dịch:** Đối với bệnh nhân có nguy cơ giảm thể tích nội mạch (như bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt khi những bệnh nhân này bị suy thận), cần phải cân nhắc điều trị khởi đầu với ATASART ở liều thấp hơn.

### Liều dùng có thể điều chỉnh theo tuổi và triệu chứng.

## TÁC DỤNG PHỤ

Nhìn chung, việc điều trị bằng Candesartan Cilexetil được dung nạp tốt. Tuy nhiên, vẫn có một số tác dụng phụ liên quan đến việc điều trị bằng Candesartan, đó là nhức đầu và chóng mặt nhẹ, thoáng qua.

Những phản ứng phụ quan trọng đã được báo cáo với tỷ lệ là 0,5%, tuy nhiên chưa thể xác định là có liên quan đến việc điều trị bằng Candesartan Cilexetil hay không:

- Toàn thân: suy nhược cơ thể, sốt.

- Hệ thần kinh trung ương và ngoại biên: Dị cảm, chóng mặt.
- Rối loạn hệ tiêu hóa: khó tiêu, viêm dạ dày ruột.
- Rối loạn nhịp tim: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng men creatine phosphokinase, tăng đường huyết, tăng triglyceride máu, tăng ure máu.
- Rối loạn hệ cơ xương: đau cơ.
- Rối loạn đông máu/chảy máu/tiểu cầu: chảy máu cam.
- Rối loạn thần kinh: lo âu, suy nhược thần kinh, lơ mơ.
- Rối loạn hệ hô hấp: khó thở.
- Rối loạn da và phần mềm: phát ban, đỏ mề đay nhiều.
- Rối loạn hệ bài tiết: tiểu ra máu.
- Các biểu hiện khác ít gặp hơn bao gồm: đau đầu ngực, nhồi máu cơ tim, phù mạch.
- Các biểu hiện đều giống nhau ở phụ nữ và nam giới, người trẻ và người già, da đen hay da trắng.
- Một số phản ứng phụ rất ít gặp:  
Huyết tiểu hóa: viêm gan và rối loạn chức năng gan.  
Huyết màu: giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu và tăng bạch cầu không hạt.  
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng kali máu, giảm natri máu.  
Thận: hư thận, suy thận.  
Rối loạn da và phần mềm: ngứa và nổi mề đay.

### Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ khi dùng thuốc.

## THẬN TRỌNG

### Huyết áp thấp ở bệnh nhân mắt muối & giảm thể tích dịch

Những bệnh nhân có hệ men renin – angiotensin hoạt động, chẳng hạn như những bệnh nhân mắt muối và thể tích dịch (ví dụ: bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc lợi tiểu) có thể xảy ra triệu chứng hạ huyết áp. Những triệu chứng này nên được giải quyết trước khi dùng ATASART (Candesartan cilexetil), hoặc điều trị dưới sự giám sát chặt chẽ. Nếu xảy ra hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân nằm ngửa và, nếu cần thiết, truyền truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý. Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định trong việc điều trị sau này và việc điều trị không gặp khó khăn một khi huyết áp ổn định.

### Suy chức năng thận

Vì tác động ức chế hệ thống men reninangiotensin – aldosterone của thuốc, cần lượng trước những thay đổi trong chức năng thận trên những cá nhân nhạy cảm được điều trị với ATASART (Candesartan cilexetil). Cần thận trọng khi dùng thuốc này.

Trong những nghiên cứu chất ức chế men chuyển trên bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên hay hai bên, đã có báo cáo về việc tăng creatinine huyết tương hay BUN. ATASART chưa được sử dụng lâu ngày ở bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên hay hai bên, tuy nhiên những triệu chứng tương tự có thể xảy ra.

## PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

### Phụ nữ có thai

Khi sử dụng ở phụ nữ có thai ở ba tháng giữa và cuối thai kỳ, thuốc có thể tác động trực tiếp lên hệ renin – angiotensin do đó có thể gây ra tổn thương và có thể gây tử vong cho thai nhi. Do đó khi biết có thai, phải ngưng dùng thuốc càng sớm càng tốt.

### Phụ nữ đang cho con bú

Chưa biết Candesartan Cilexetil có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nghiên cứu cho thấy Candesartan bài tiết qua sữa chuột. Vì các phản ứng phụ mạnh trên nhũ nhi, do đó không nên dùng ATASART (Candesartan Cilexetil) khi đang cho con bú.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Do Candesartan Cilexetil bị chuyển hóa không đáng kể bởi hệ thống men cytochrom P450 ở liều điều trị không có tác động lên men P450, do đó không xảy ra tương tác với các thuốc ức chế hoặc chuyển hóa bởi các men này.

Không có tương tác nào đáng kể được báo cáo trong các nghiên cứu của Candesartan Cilexetil với các thuốc khác như glyburide, nifedipine, digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide và các thuốc tránh thai đường uống ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Vì chất ức chế men chuyển và các chất chặn thụ thể angiotensin, trong đó có Candesartan Cilexetil, có thể làm tăng nồng độ Kali trong máu. Do đó nên thận trọng khi dùng Candesartan Cilexetil với các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ Kali trong máu như spironolactone và chất bổ sung Kali.

Có sự tăng nồng độ lithium huyết tương trong suốt thời gian dùng lithium chung với Candesartan Cilexetil, vì vậy cần thận trọng theo dõi nồng độ lithium huyết tương khi phải dùng đồng thời hai thuốc này.

## QUÁ LIỀU

Các biểu hiện của quá liều thường là: hạ huyết áp, chóng mặt và nhịp tim nhanh; có thể xảy ra tình trạng nhịp tim chậm khi kích thích đối giao cảm. Nếu có dấu hiệu hạ huyết áp, phải áp dụng ngay các liệu pháp điều trị hỗ trợ.

Không thể loại trừ Candesartan bằng thẩm phân máu.

**BAO QUẢN:** Bảo quản nơi mát, tránh ánh nắng, nhiệt độ <30°C

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN:** Nhà sản xuất.

**TRÌNH BÀY:** Atasart 8mg: 2 vỉ x 7 viên

Atasart 16mg: 4 vỉ x 7 viên

## LỜI KHUYẾN:

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.
- Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.
- Để xa tầm tay trẻ

Manufactured by:

