

Modelo de Bula – AstraZeneca

ATACAND®

candesartana cilexetila

8 mg e 16 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos divisíveis de 8 mg ou 16 mg. Embalagens com 20 ou 30.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

candesartana cilexetila..... 8 mg ou 16 mg

Excipientes q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: carmelose cálcica, hiprolose, lactose, estearato de magnésio, amido, macrogol e óxido férrico marrom-avermelhado.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Redução da pressão arterial e controle da insuficiência cardíaca.

Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Prazo de validade: vide cartucho. **Não use medicamento com prazo de validade vencido.**

Gravidez e lactação: Não deve ser usado durante a gravidez e lactação. Informe seu médico da ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. **ATACAND** deve ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentação. Se você esquecer de tomar um comprimido, apenas aguarde o horário da próxima dose. Não tome um comprimido extra.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações adversas: Informe seu médico do aparecimento de reações desagradáveis. As reações mais comuns são: vertigem, pressão baixa e alterações renais (especialmente se você tem problemas renais ou insuficiência cardíaca). Muito raramente pode ocorrer: inchaço do rosto, lábios, língua e/ou garganta, vermelhidão na pele, coceira, urticária, icterícia (pele e/ou olhos amarelos), dor nas costas, alterações hepáticas, incluindo hepatite (inflamação do fígado), leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos), neutropenia (diminuição dos glóbulos brancos chamados neutrófilos), agranulocitose (diminuição dos glóbulos brancos chamados

granulócitos). Se ocorrer inchaço do rosto, lábios, língua e/ou garganta, contate seu médico imediatamente.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe seu médico se você estiver tomando diuréticos, lítio, suplementos de potássio e se estiver utilizando um substituto de sal de cozinha que contém potássio.

Contra-indicações e precauções: **ATACAND** não deve ser usado por pessoas alérgicas à candesartana ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Informe seu médico se você tiver problemas de coração, fígado ou rins e se você tem intolerância à lactose. Se você for passar por uma cirurgia, informe ao seu médico ou cirurgião-dentista, que você está tomando **ATACAND**, pois pode ocorrer redução da pressão sanguínea quando **ATACAND** é administrado junto com alguns anestésicos. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas: Verifique a sua reação ao medicamento antes de dirigir ou operar máquinas, porque pode ocorrer vertigem ou fadiga durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A angiotensina II é o hormônio vasoativo primário do sistema renina-angiotensina-aldosterona e exerce um significativo papel na patofisiologia da hipertensão, insuficiência cardíaca e outros transtornos cardiovasculares.

Também exerce um importante papel na patogênese da hipertrofia e lesões de órgãos alvo. Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II, como a vasoconstrição, estimulação da aldosterona, regulação da homeostase do sal e da água e a estimulação do crescimento celular, são mediados via receptor do tipo 1 (AT₁).

ATACAND é um pró-fármaco adequado para o uso oral, sendo rapidamente convertido à droga ativa candesartana, por hidrólise de éster durante a absorção no trato gastrointestinal. A candesartana é um antagonista do receptor da angiotensina II, seletivo para receptores AT₁, com forte ligação e lenta dissociação dos mesmos. Não tem atividade agonista.

ATACAND não inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA), que converte a angiotensina I para angiotensina II e degrada a bradicinina. Como não há efeito na degradação da bradicinina, é improvável que os antagonistas dos receptores de angiotensina II sejam associados com tosse. Em estudos clínicos controlados que compararam o **ATACAND** com inibidores da ECA, a incidência de tosse foi menor nos pacientes que receberam **ATACAND**. A candesartana não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons conhecidos por serem importantes na regulação cardiovascular. O antagonismo dos receptores da angiotensina II (AT₁) resulta em aumento dose-relacionado da atividade da renina plasmática, das

concentrações de angiotensina I e angiotensina II e em uma diminuição da concentração plasmática de aldosterona.

Hipertensão

Na hipertensão arterial, **ATACAND** causa uma redução prolongada da pressão arterial, dose-dependente. A ação anti-hipertensiva é devida à diminuição da resistência periférica sistêmica, embora a frequência cardíaca, o volume de ejeção e o débito cardíaco não sejam afetados. Não há indícios de hipotensão grave ou exagerada com a primeira dose ou de efeito rebote após a interrupção do tratamento.

Após a administração de uma única dose de **ATACAND**, o início do efeito anti-hipertensivo geralmente ocorre dentro de 2 horas.

Com o tratamento contínuo, a redução máxima da pressão sanguínea com qualquer dose geralmente é atingida dentro de 4 semanas e é mantida durante o tratamento prolongado.

ATACAND administrado uma vez ao dia promove uma efetiva e suave redução da pressão sanguínea durante as 24 horas do intervalo de dose com uma pequena diferença entre os efeitos máximo e mínimo durante esse intervalo.

ATACAND pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outras drogas anti-hipertensivas, como os diuréticos tiazídicos e os antagonistas de cálcio diidropiridínicos, para melhorar a eficácia.

ATACAND é igualmente eficaz nos pacientes, independentemente da idade e do sexo. **ATACAND** é efetivo na redução da pressão sanguínea independentemente da raça, embora o efeito seja um pouco menor em pacientes negros (população usualmente com baixa renina). Isso é geralmente comum para drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ATACAND aumenta o fluxo sanguíneo renal e mantém ou aumenta a taxa de filtração glomerular, enquanto a resistência vascular renal e a fração de filtração estão reduzidas. **ATACAND** também reduz a excreção de albumina na urina em pacientes com *diabetes mellitus* tipo II, hipertensão e microalbuminúria. Em pacientes hipertensos com *diabetes mellitus* tipo II, o tratamento de 12 semanas com **ATACAND** 8 mg a 16 mg não teve efeitos adversos na glicemia nem no perfil lipídico.

No estudo SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* – Estudo em Cognição e Prognóstico em Idosos), os efeitos do tratamento anti-hipertensivo com candesartana cilexetila na morbidade e na mortalidade cardiovascular, na função cognitiva e na qualidade de vida foram avaliados em 4.937 pacientes idosos (70 - 89 anos) com hipertensão (Pressão Arterial Sistólica (PAS) 160-179 mmHg e/ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) 90-99 mmHg). A tabela mostra os resultados do estudo para o desfecho primário (eventos cardiovasculares (CV) importantes) e seus componentes. Ambos os regimes de tratamento abaixaram efetivamente a pressão arterial sistólica e diastólica e foram geralmente bem tolerados. A função cognitiva e a qualidade de vida foram mantidas de maneira apropriada em ambos os grupos do tratamento.

	Nº de pacientes que manifestaram um evento CV pela primeira vez		Risco relativo (IC 95%)	Valor - p
	candesartana cilexetila* (N=2.477)	Controle* (N=2.460)		
Eventos CV importantes	242	268	0,89 (0,75-1,06)	0,19
- Mortalidade CV	145	152	0,95 (0,75-1,19)	0,63
- AVC não fatal	68	93	0,72 (0,53-0,99)	0,04
- Infarto do miocárdio não-fatal	54	47	1,14 (0,77-1,68)	0,52

* Qualquer tratamento anti-hipertensivo prévio foi padronizado para hidroclorotiazida 12,5 mg, uma vez ao dia, antes da randomização. Outro tratamento anti-hipertensivo foi adicionado à medicação do estudo duplo-cego (candesartana cilexetila 8-16 mg ou placebo, uma vez ao dia) se a PAS se manteve ≥ 160 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg. Tal tratamento adicional foi administrado em 49% e 66% dos pacientes com candesartana cilexetila e grupo controle, respectivamente.

Insuficiência Cardíaca

Nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) e função ventricular sistólica esquerda deprimida (fração da ejeção ventricular esquerda, FEVE $\leq 40\%$), **ATACAND** diminui a resistência vascular sistêmica e a pressão capilar pulmonar, aumenta a atividade da renina plasmática e a concentração de angiotensina II, e diminui os níveis de aldosterona.

O tratamento com **ATACAND** reduz a mortalidade e a hospitalização devido a ICC e melhora os sintomas como mostrado no estudo CHARM (*Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity I* Candesartana em Insuficiência Cardíaca – Avaliação da redução da mortalidade e da morbidade). Este estudo multinacional, controlado por placebo, duplo-cego, em pacientes com ICC com classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) II a IV consistiu em três estudos separados: CHARM-Alternativo (n=2.028) em pacientes com FEVE $\leq 40\%$ não tratados com um inibidor da ECA por causa de intolerância, CHARM-Adicionado (n=2.548) em pacientes com FEVE $\leq 40\%$ e tratados com um inibidor da ECA, e CHARM-Preservado (n=3.023) em pacientes com FEVE $> 40\%$. Pacientes com terapia convencional foram randomizados para o placebo ou **ATACAND** (titulado de 4 mg ou 8 mg uma vez ao dia para 32 mg, uma vez ao dia, ou a maior dose tolerada, dose média de 24 mg) e acompanhados por uma mediana de 37,7 meses.

O desfecho composto de mortalidade cardiovascular ou primeira hospitalização por ICC foi reduzido significativamente com o **ATACAND** em comparação com o placebo no CHARM-Alternativo (razão de risco (RR) 0,77, IC 95% 0,67-0,89, $p < 0,001$) e no CHARM-Adicionado (RR 0,85, IC 95% 0,75-0,96, $p = 0,011$). Isto corresponde a uma redução de risco relativo de 23% e de 15% respectivamente. Uma redução numérica, embora estatisticamente não significativa, também foi encontrada no CHARM-Preservado (RR 0,89, IC 95% 0,77-1,03, $p = 0,118$).

O desfecho composto de mortalidade por todas as causas ou primeira hospitalização por ICC também foi reduzido significativamente com o **ATACAND** no CHARM-Alternativo (RR 0,80, IC 95% 0,70-0,92, $p = 0,001$) e CHARM-Adicionado (RR 0,87, IC 95% 0,78-0,98, $p = 0,021$), e uma tendência similar foi observada no CHARM-Preservado (RR 0,92, IC 95% 0,80-1,05, $p = 0,221$).

Ambos os componentes de mortalidade e de morbidade (hospitalização por ICC) destes desfechos compostos contribuíram para os efeitos favoráveis de **ATACAND** no CHARM-Alternativo e CHARM-Adicionado. Os efeitos favoráveis indicados no CHARM-Preservado foram devidos à redução da hospitalização por ICC.

Mortalidade por todas as causas também foi avaliada nas populações agrupadas do CHARM-Alternativo e CHARM-Adicionado (RR 0,88, IC 95% 0,79-0,98, p=0,018) e em todos os três estudos (RR 0,91, IC 95% 0,83-1,00, p=0,055).

O tratamento com **ATACAND** resultou em uma melhora da classe funcional NYHA no CHARM-Alternativo e CHARM-Adicionado (p=0,008 e p=0,020 respectivamente). Os efeitos benéficos de **ATACAND** na mortalidade cardiovascular e hospitalização por ICC foram independentes da idade, sexo e medicação concomitante. **ATACAND** também foi efetivo em pacientes tomando concomitantemente betabloqueadores e inibidores da ECA, mesmo se os pacientes estavam ou não tomando inibidores da ECA na dose recomendada pelas diretrizes de tratamento.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Após a administração oral, a candesartana cilexetila é convertida para droga ativa candesartana. A biodisponibilidade absoluta da candesartana é de aproximadamente 40% após uma solução oral de candesartana cilexetila.

A biodisponibilidade relativa dos comprimidos em comparação com a mesma solução oral é de aproximadamente 34 %, com variabilidade muito pequena. O pico médio de concentração plasmática ($C_{m\acute{a}x}$) ocorre entre 3-4 horas após a ingestão do comprimido. A concentração sérica da candesartana aumenta linearmente com o aumento das doses na faixa de doses terapêuticas. Não foram observadas diferenças relacionadas ao sexo na farmacocinética da candesartana. A área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (AUC) não é significativamente afetada pelo alimento.

A candesartana liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (>99%). O volume aparente de distribuição da candesartana é de 0,1 L/kg.

Metabolismo e eliminação

A candesartana é principalmente eliminada inalterada pela via urinária e biliar e apenas uma pequena parte é eliminada pelo metabolismo hepático (CYP2C9). Os estudos de interação disponíveis não indicam efeito em CYP2C9 e CYP3A4. Com base em dados *in vitro*, não seria esperada nenhuma interação *in vivo* com fármacos cujo metabolismo é dependente das isoenzimas do citocromo P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. A meia-vida de eliminação da candesartana é de aproximadamente 9 horas. Não há acúmulo após a administração de múltiplas doses.

A depuração plasmática total da candesartana é de cerca de 0,37 ml/min/kg, com uma depuração renal de cerca de 0,19 ml/min/kg. A eliminação renal da candesartana ocorre tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa. Seguindo uma dose oral de candesartana cilexetila marcada com ^{14}C , cerca de 26% da dose é excretada na urina como candesartana, e 7% como metabólito inativo, enquanto aproximadamente 56% da dose é recuperada nas fezes como candesartana e 10% como metabólito inativo.

Farmacocinética em populações especiais

Em idosos (acima de 65 anos), tanto a $C_{m\acute{a}x}$ quanto a AUC da candesartana são aumentadas em aproximadamente 50% e 80%, respectivamente, em comparação com indivíduos jovens. Entretanto, a resposta da pressão sanguínea e a incidência dos eventos adversos são semelhantes após a administração de **ATACAND** em pacientes jovens e idosos.

Em pacientes com alterações renais de leve a moderadas, a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC da candesartana aumentaram com doses repetidas em aproximadamente 50% e 70%, respectivamente, mas a meia-vida ($t_{1/2}$) não foi alterada em comparação com

pacientes com a função renal normal. As alterações correspondentes nos pacientes com alterações renais graves foram cerca de 50% e 110%, respectivamente. A $t_{1/2}$ de eliminação da candesartana praticamente dobrou nos pacientes com alterações renais graves. A farmacocinética em pacientes que fazem hemodiálise foi similar àquela dos pacientes com alterações renais graves (ver Posologia).

Em pacientes com alterações hepáticas de leve a moderadas, houve um aumento na AUC da candesartana de aproximadamente 20%. Em pacientes com alterações hepáticas de moderada a graves o aumento na AUC da candesartana foi de aproximadamente 80%.

Há apenas experiência limitada do uso em pacientes com alterações hepáticas graves e/ou colestase (ver Posologia).

Dados de segurança pré-clínica

Em diversos estudos de segurança pré-clínica conduzidos em várias espécies, foram observados efeitos farmacológicos exagerados esperados, devido à modificação da homeostase do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A incidência e a gravidade dos efeitos induzidos foram relacionadas à dose e ao tempo e mostraram ser reversíveis em animais adultos. Foi observada fetotoxicidade no final da gravidez (ver Contra-indicações).

Não houve evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

INDICAÇÕES

Hipertensão arterial leve, moderada e grave.

Insuficiência cardíaca. O tratamento com **ATACAND** reduz a mortalidade, reduz a hospitalização devido a insuficiência cardíaca e melhora os sintomas.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à candesartana ou a qualquer componente da fórmula.

Gravidez e lactação. Os fármacos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina, quando usados durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez, podem causar lesão e morte fetal e neonatal. Estudos em animais com candesartana cilexetila demonstraram lesão renal em fetos a termo e neonatos. Acredita-se que o mecanismo seja farmacologicamente mediado por efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Em humanos, a perfusão renal em fetos, que é dependente do desenvolvimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona, começa no segundo trimestre de gestação. Então, o risco para o feto aumenta se **ATACAND** for administrado durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez. Portanto, baseado nessas informações **ATACAND** não deve ser usado durante a gravidez. Se a gravidez for diagnosticada durante o tratamento, o uso de **ATACAND** deve ser descontinuado.

Não se sabe se a candesartana é excretada no leite humano. Entretanto, a candesartana é excretada no leite de ratas que estão amamentando. Devido ao potencial de efeitos adversos nos lactentes, se o uso de **ATACAND** for considerado essencial, o aleitamento materno deve ser descontinuado.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Hipotensão

Hipotensão pode ocorrer durante o tratamento com **ATACAND** em pacientes com insuficiência cardíaca. Como descrito para outros agentes que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona, isso também pode ocorrer em

pacientes hipertensos com depleção do volume intravascular. Deve-se ter cuidado no início da terapia, corrigindo-se a hipovolemia.

Estenose da artéria renal

Outras drogas que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, isto é, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), podem aumentar a taxa de uréia no sangue e a creatinina sérica em pacientes comestenose da artéria renal bilateral ouestenose da artéria de um único rim. Um efeito similar pode ser previsto com os antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Alterações renais

Assim como com outros agentes inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mudanças na função renal podem ser antecipadas em pacientes suscetíveis tratados com ATACAND.

Quando ATACAND é usado em pacientes hipertensos com alterações renais graves, deve-se considerar a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e de creatinina. Há experiências muito limitadas em pacientes com alterações renais gravíssimas ou em fase terminal (isto é, depuração de creatinina <15 ml/min/1,73 m² de área corpórea).

A avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca deve incluir exames periódicos da função renal. Durante titulação de dose de ATACAND, é recomendada monitorização dos níveis séricos de creatinina e potássio.

Transplante renal

Não há experiência da administração de ATACAND em pacientes que sofreram transplante renal recente.

Alterações hepáticas

Há apenas uma experiência limitada do uso em pacientes com alterações hepáticas graves e/ou colestase.

Estenose das válvulas mitral e aórtica (cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva)

Como com outros vasodilatadores, indica-se cuidado especial nos pacientes que sofrem deestenose das válvulas aórtica ou mitral hemodinamicamente relevante ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Hipercalemia

Com base nas experiências do uso de outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso concomitante de ATACAND com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que podem aumentar os níveis de potássio (como heparina), pode levar a aumentos de potássio sérico em pacientes hipertensos.

Pode ocorrer hipercalemia em pacientes com insuficiência cardíaca tratados com ATACAND. Durante o tratamento com ATACAND em pacientes com insuficiência cardíaca, recomenda-se monitorização periódica do potássio sérico, especialmente quando é administrado concomitantemente com inibidores da ECA e diuréticos poupadores de potássio como a espironolactona.

Anestesia e cirurgia

Pode ocorrer hipotensão durante anestesia e cirurgias em pacientes tratados com antagonistas da angiotensina II, devido ao bloqueio do sistema renina-angiotensina. Muito raramente, a hipotensão pode ser grave a ponto de justificar o uso de fluidos intravenosos e/ou vasopressores.

Geral

Nos pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (como pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou com doença renal de base, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado com hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda.

Como com qualquer agente anti-hipertensivo, a queda excessiva da pressão sanguínea em pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença isquêmica cerebrovascular pode resultar em um infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Uso durante a gravidez e a lactação

Ver Contra-indicações.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi identificada nenhuma interação medicamentosa de relevância clínica com candesartana cilexetila. As seguintes substâncias foram investigadas em estudos de farmacocinética clínica: hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino e enalapril.

Durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA, foram relatados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade. Um efeito similar pode ocorrer com antagonistas dos receptores de angiotensina II, e recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio durante uso concomitante com lítio.

O efeito anti-hipertensivo do ATACAND pode ser aumentado por outros anti-hipertensivos.

A biodisponibilidade da candesartana não é afetada por alimentos.

REAÇÕES ADVERSAS

Tratamento da Hipertensão

Em estudos clínicos controlados os eventos adversos foram moderados e transitórios e comparáveis ao do placebo. A incidência total de eventos adversos não mostrou associação com dose, idade ou sexo. As suspensões do tratamento em decorrência de eventos adversos foram semelhantes com candesartana cilexetila (3,1%) e placebo (3,2%).

Achados laboratoriais:

Em geral, não foram detectadas influências clinicamente importantes de ATACAND nas variáveis de rotina de laboratório. Assim como para outros inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram observadas pequenas reduções nos níveis de hemoglobina. Foram observados aumentos nos níveis de creatinina, uréia ou potássio e diminuição nos níveis de sódio. Foi relatado aumento de ALT sérica (TGP – transaminase glutâmico-pirúvica) como evento adverso com ATACAND, numa frequência um pouco maior com ATACAND do que com o placebo (1,3% vs. 0,5%). Não é necessário nenhum

monitoramento de rotina de variáveis laboratoriais para pacientes recebendo ATACAND. Entretanto, em pacientes com alterações renais graves, deve-se considerar a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina.

Tratamento de Insuficiência Cardíaca

O perfil de experiência adversa do uso de ATACAND em pacientes com insuficiência cardíaca foi consistente com a farmacologia do fármaco e com o estado de saúde do paciente. No programa clínico CHARM, que comparou doses de ATACAND de até 32 mg (n=3.803) com placebo (n=3.796), 21,0% do grupo da candesartana cilexetila e 16,1% do grupo do placebo descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. As reações adversas comumente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) observadas foram:

Distúrbios vasculares:

Hipotensão.

Distúrbios metabólicos e nutricionais:

Hipercalemia.

Distúrbios renais e urinários:

Alterações renais.

Achados laboratoriais:

Aumentos nos níveis de creatinina, uréia e potássio. É recomendada monitorização periódica dos níveis séricos de creatinina e potássio (ver Precauções e Advertências).

Pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram relatadas muito raramente ($<1/10.000$) pós-comercialização:

Alterações dos sistemas sanguíneo e linfático:

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose.

Alterações metabólicas e nutricionais:

Hipercalemia, hiponatremia.

Alterações hepato-biliares:

Aumento das enzimas hepáticas, função hepática alterada ou hepatite.

Alterações na pele e tecido subcutâneo:

Angioedema, exantema, urticária e prurido.

Alterações do tecido músculo-esquelético, conectivo e doenças ósseas:

Dor lombar.

Alterações renais e urinárias:

Alterações renais, incluindo insuficiência renal em pacientes suscetíveis (ver Precauções e Advertências).

POSOLOGIA E MODO DE USAR

ATACAND deve ser administrado 1 vez ao dia, com ou sem alimento.

Hipertensão

Dose inicial: 8 mg, 1 vez ao dia.

Dose de manutenção: 8 mg, 1 vez ao dia, podendo ser aumentada para 16 mg, 1 vez ao dia, nos pacientes que requerem uma maior redução da pressão sanguínea. O efeito anti-hipertensivo máximo é atingido dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

Em pacientes com uma redução da pressão arterial inferior à considerada ótima com **ATACAND**, recomenda-se associação com um diurético tiazídico.

Uso em idosos: Não é necessário ajuste da dose inicial em idosos.

Uso em pacientes com alterações renais: Não é necessário nenhum ajuste inicial da dose em pacientes com alterações renais de leve a moderadas (depuração de creatinina ≥ 30 ml/min/1,73 m² de área corpórea). Em pacientes com alterações renais graves (depuração de creatinina < 30 ml/min/1,73 m² de área corpórea), a experiência clínica é limitada, devendo-se considerar uma dose inicial de 4 mg.

Uso em pacientes com alterações hepáticas: Não é necessário nenhum ajuste inicial em pacientes com doença hepática crônica de leve a moderada. Há apenas experiência limitada em pacientes com alterações hepáticas graves e/ou colestase. Deve-se considerar uma dose inicial de 4 mg nesses pacientes.

Terapia concomitante: **ATACAND** pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos (ver Propriedades Farmacodinâmicas).

Insuficiência Cardíaca

A dose inicial usual recomendada de **ATACAND** é de 4 mg uma vez ao dia. A titulação para dose alvo de 32 mg uma vez ao dia ou da mais alta dose tolerada é realizada dobrando-se a dose em intervalos de pelo menos 2 semanas (ver Precauções e Advertências).

Populações especiais: nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes idosos ou pacientes com alterações renais ou hepáticas.

Terapia concomitante: **ATACAND** pode ser administrado com outro tratamento para insuficiência cardíaca, incluindo inibidores da ECA, betabloqueadores, diuréticos e digitálicos ou uma associação desses medicamentos (ver Propriedades Farmacodinâmicas).

Uso em crianças

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do uso de **ATACAND** em crianças.

SUPERDOSAGEM

Sintomas:

Com base nas propriedades farmacológicas, a principal manifestação da superdosagem é, provavelmente, hipotensão sintomática e vertigem. Em relatos individuais de superdosagem (até 672 mg de candesartana cilexetila), a recuperação do paciente foi sem intercorrências.

Controle:

Se ocorrer hipotensão sintomática, deve-se instituir tratamento sintomático e monitorar os sinais vitais. O paciente deve ser colocado na posição supina, com as pernas elevadas. Se isto não for suficiente, o volume plasmático deve ser aumentado por infusão de, por exemplo, solução salina isotônica.

Drogas simpatomiméticas podem ser administradas se as medidas mencionadas acima não forem suficientes.

É pouco provável que a candesartana seja removida por hemodiálise.

PACIENTES IDOSOS

Vide Posologia.

MS - 1.1618.0095

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: AstraZeneca AB – Gärtunavägen – Södertälje – Suécia

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca, com exceção da marca Takeda de propriedade de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

CDS 08/07/05

Abr/08

(logo Takeda) Produzido sob licença de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Logo do SAC: 0800-0145578