

Modelo de Bula - AstraZeneca

ATACAND[®] HCT

candesartana cilexetila/hidroclorotiazida

8/12,5 mg e 16/12,5 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos divisíveis. Embalagens com 20 ou 30.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

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

hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, amido, carmelose cálcica, hiprolose, macrogol, estearato de magnésio e óxido férrico*.

* apenas para o comprimido de 16 mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Redução prolongada da pressão arterial, quando a associação com um diurético é necessária.

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: **ATACAND HCT** não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação. Se a gravidez for detectada durante o tratamento, este deve ser interrompido. 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 HCT** deve ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentação.

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

Reações adversas: Informe seu médico do aparecimento de reações desagradáveis como: dor de cabeça, infecções do trato respiratório superior, dor nas costas e tontura.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe seu médico se você estiver tomando glicosídeos digitálicos, antiarrítmicos, antiinflamatórios (carbenoxolona), lítio, laxantes, antibióticos (anfotericina), outros diuréticos, suplementos de potássio e se estiver utilizando um substituto de sal de cozinha que contém potássio.

Contra-indicações e precauções: **ATACAND HCT** não deve ser usado por pessoas alérgicas à candesartana, à hidroclorotiazida, aos derivados da sulfonamida ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Também não deve ser utilizado se você tiver gota, doença hepática grave e doença renal grave. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Se você for submeter-se a alguma cirurgia, avise seu médico que você está usando **ATACAND HCT**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas: O efeito de **ATACAND HCT** sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas não foi estudado, mas baseado nas propriedades farmacodinâmicas de **ATACAND HCT**, é improvável que o mesmo afete esta capacidade. Verifique a sua reação ao medicamento antes de dirigir ou operar máquinas, porque, ocasionalmente, podem ocorrer vertigem ou fadiga durante o tratamento de hipertensão.

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

A candesartana cilexetila é uma pró-droga, sendo rapidamente convertida 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.

A candesartana não inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA) ou outros sistemas enzimáticos normalmente associados ao uso de inibidores da ECA. Uma vez que não há efeitos na degradação de cininas, ou no metabolismo de outras substâncias, como a substância P, é improvável que os antagonistas dos receptores da angiotensina II sejam associados com tosse. Em estudos clínicos controlados, que compararam a candesartana cilexetila com inibidores da ECA, a incidência de tosse foi menor nos pacientes que receberam candesartana cilexetila. 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 AT₁ resulta em aumento dose-relacionado dos níveis plasmáticos de

renina, de angiotensina I e de angiotensina II, e em uma diminuição na concentração plasmática de aldosterona.

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 reduziram eficazmente 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%)	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 correspondente, uma vez ao dia) se a PAS se mantivesse \geq 160 mmHg e/ou PAD \geq 90 mmHg. Tal tratamento adicional foi administrado em 49% e 66% dos pacientes com candesartana cilexetila e grupo controle, respectivamente.

A hidroclorotiazida inibe a reabsorção ativa de sódio, principalmente nos túbulos renais distais, e promove a excreção de sódio, cloreto e água. A excreção renal de potássio e magnésio aumenta de maneira dose-dependente, enquanto o cálcio é reabsorvido em maior extensão. A hidroclorotiazida diminui o volume plasmático e o fluido extracelular e reduz o débito cardíaco e a pressão sanguínea. Durante tratamento prolongado, a diminuição da resistência periférica contribui para a redução da pressão sanguínea.

Estudos clínicos de grande porte mostraram que o tratamento prolongado com hidroclorotiazida reduz o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares.

A candesartana e a hidroclorotiazida têm efeitos anti-hipertensivos aditivos.

Em pacientes hipertensos, **ATACAND HCT** causa uma redução eficaz e prolongada da pressão arterial, sem aumento reflexo na frequência cardíaca. 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 HCT**, o início do efeito anti-hipertensivo geralmente ocorre dentro de 2 horas. Com o tratamento contínuo, a redução máxima da pressão sanguínea é atingida dentro de 4 semanas e é mantida durante o tratamento prolongado. **ATACAND HCT**, administrado uma vez ao dia, promove uma efetiva e suave redução da pressão sanguínea por 24 horas, com pequena diferença entre os efeitos máximo e mínimo durante os intervalos de dose. Em um estudo duplo-cego randomizado, **ATACAND HCT 16/12,5 mg**, uma vez ao dia, reduziu a pressão arterial e controlou mais pacientes de maneira mais significativa do que uma combinação fixa semelhante contendo losartana 50 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg. Nos estudos duplo-cegos,

randomizados, a incidência de eventos adversos, especialmente tosse, foi menor durante o tratamento com **ATACAND HCT** do que durante tratamento com associações de inibidores da ECA e hidroclorotiazida.

ATACAND HCT é igualmente eficaz nos pacientes, independentemente da idade e do sexo.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e distribuição

candesartana cilexetila

Após a administração oral, a candesartana cilexetila é convertida para a droga ativa candesartana. A biodisponibilidade absoluta da candesartana é de aproximadamente 40% após uma solução oral de candesartana cilexetila. A biodisponibilidade relativa dos comprimidos de candesartana cilexetila, em comparação com a mesma solução oral é de aproximadamente 34%, com variabilidade muito pequena. A média do pico de concentração plasmática ($C_{máx}$) 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) da candesartana não é significativamente afetada pelo alimento.

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

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal com biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 70%. A ingestão concomitante de alimento aumenta a absorção em aproximadamente 15%. A biodisponibilidade pode diminuir em pacientes com insuficiência cardíaca e edema pronunciado.

A ligação às proteínas plasmáticas da hidroclorotiazida é de aproximadamente 60%. O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 0,8 l/kg.

Metabolismo e eliminação

candesartana cilexetila

A candesartana é principalmente eliminada inalterada pela via urinária e bile e apenas uma pequena parte é eliminada por 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 ($t_{1/2}$) de eliminação da candesartana é de aproximadamente 9 horas. Não há acúmulo após a administração de múltiplas doses. A meia-vida da candesartana permanece inalterada (aproximadamente 9 h) após a administração de candesartana cilexetila em combinação com hidroclorotiazida. Há um aumento leve e insignificante clinicamente na AUC e na $C_{máx}$ da candesartana quando administrada juntamente com hidroclorotiazida. Não ocorre acúmulo de candesartana após repetidas doses da combinação comparado à monoterapia.

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 por filtração glomerular e 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.

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida não é metabolizada e é excretada quase que completamente como droga intacta por filtração glomerular e por secreção tubular ativa. A meia-vida ($t_{1/2}$) de eliminação da hidroclorotiazida é de aproximadamente 8 horas. Aproximadamente 70% de uma dose oral é eliminada na urina dentro de 48 horas. A meia-vida da hidroclorotiazida permanece inalterada (aproximadamente 8 h) após a administração de hidroclorotiazida em combinação com candesartana cilexetila. Não ocorre acúmulo de hidroclorotiazida após repetidas doses da combinação comparado à monoterapia.

Farmacocinética em populações especiais

candesartana cilexetila

Em idosos (acima de 65 anos), a $C_{máx}$ e 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 uma dose de **ATACAND HCT** em pacientes jovens e idosos (ver Posologia).

Em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada, a $C_{máx}$ e a AUC da candesartana aumentaram com doses repetidas em aproximadamente 50% e 70%, respectivamente, mas a $t_{1/2}$ de eliminação não foi alterada, em comparação com pacientes com a função renal normal. As alterações correspondentes nos pacientes com insuficiência renal grave foram cerca de 50% e 110%, respectivamente. A $t_{1/2}$ de eliminação da candesartana praticamente dobrou nos pacientes com insuficiência renal grave. A farmacocinética em pacientes que fazem hemodiálise foi similar àquela dos pacientes com insuficiência renal grave.

Em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada, houve um aumento na AUC da candesartana de aproximadamente 20%. Em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave o aumento na AUC da candesartana cilexetila foi de aproximadamente 80%.

hidroclorotiazida

A $t_{1/2}$ de eliminação de hidroclorotiazida é prolongada em pacientes com insuficiência renal.

Dados de segurança pré-clínica

Em diversos estudos pré-clínicos conduzidos em várias espécies, foram observados efeitos farmacológicos exagerados esperados de ambos componentes. O rim é o principal órgão alvo. A adição de hidroclorotiazida causou uma leve potencialização da nefrotoxicidade vista com candesartana sozinha, entretanto, sem nenhum novo achado qualitativo.

Os efeitos fetais tardios vistos com candesartana não foram potencializados com o tratamento combinado.

Não houve evidência de mutagenicidade ou clastogenicidade a níveis clinicamente relevantes e não houve indicação de que qualquer um dos componentes seja carcinogênico.

INDICAÇÕES

Hipertensão essencial, quando a monoterapia não é suficientemente eficaz.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à candesartana cilexetila, à hidroclorotiazida, a qualquer fármaco derivado das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é derivada das sulfonamidas) ou a qualquer componente da fórmula de ATACAND HCT.

Insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min/1,73 m² de superfície corpórea).

Insuficiência hepática grave e/ou colestase.

Gota.

Uso na gravidez

Os fármacos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina, quando usados durante o segundo ou terceiro trimestres da gravidez, podem causar lesão e morte fetal e neonatal. Estudos em animais com candesartana cilexetila demonstraram lesão renal tardia em fetos 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 HCT for administrado durante o segundo ou terceiro trimestres da gravidez.

A hidroclorotiazida pode reduzir o volume plasmático bem como o fluxo sanguíneo uteroplacentário. Também pode causar trombocitopenia neonatal. Com base nas informações acima, ATACAND HCT não deve ser usado durante a gravidez. Se a gravidez for diagnosticada durante o tratamento, o uso de ATACAND HCT deve ser descontinuado.

Uso em lactação

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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 com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de um único rim. Um efeito similar pode ser previsto com os antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Depleção do volume intravascular

Em pacientes com depleção de volume intravascular e/ou de sódio, pode ocorrer hipotensão sintomática, como descrito para outros agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Portanto, esta condição deve ser corrigida antes da administração de ATACAND HCT.

Anestesia e cirurgia

Pode ocorrer hipotensão em pacientes tratados com antagonistas da angiotensina II durante anestesia e cirurgia devido ao bloqueio do sistema

renina-angiotensina. Muito raramente, esta hipotensão pode ser grave e necessitar do uso de fluídos intravenosos e/ou de vasopressores.

Insuficiência renal / Transplante renal

É recomendada monitorização periódica dos níveis de potássio, creatinina e ácido úrico quando ATACAND HCT é administrado em pacientes com insuficiência renal. Nestes pacientes, diuréticos de alça são preferidos aos tiazídicos.

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

Estenose das válvulas mitral e aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

Desequilíbrio eletrolítico

Como para todos os pacientes submetidos à terapia de diuréticos, deve ser realizada a determinação periódica de eletrólitos séricos em intervalos adequados.

Tiazidas, incluindo hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidroeletrólítico (hipercalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia e alcalose hipoclorêmica).

A hidroclorotiazida aumenta a excreção de potássio pela urina de maneira dose-dependente, o que pode resultar em hipocalcemia. Este efeito da hidroclorotiazida parece ser menos evidente quando combinada com candesartana cilexetila. O risco de hipocalcemia pode aumentar com o uso concomitante de esteróides ou de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

Com base na experiência com o uso de outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso concomitante de ATACAND HCT com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que podem aumentar os níveis séricos de potássio, pode levar a aumentos do potássio sérico.

Efeitos endócrinos e no metabolismo

Tratamento com diuréticos tiazídicos pode diminuir a tolerância à glicose. O ajuste de dose de medicamentos anti-diabéticos, inclusive insulina, pode ser necessário. Durante a terapia com tiazida pode-se manifestar *diabetes mellitus* latente. Aumento dos níveis de colesterol e triglicérides tem sido associado à terapia com diuréticos tiazídicos. Entretanto, com a dose de 12,5 mg de hidroclorotiazida presente em ATACAND HCT, foi relatado um mínimo ou nenhum efeito. Os diuréticos tiazídicos aumentam as concentrações séricas de ácido úrico e podem precipitar gota em pacientes suscetíveis.

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 cerebrovascular aterosclerótica 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 a candesartana cilexetila. As seguintes substâncias foram investigadas em estudos de farmacocinética clínica: hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida e nifedipino. A biodisponibilidade da candesartana não é afetada por alimentos.

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

Somente uma pequena proporção de candesartana é eliminada por metabolismo hepático. 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. Pode-se esperar que o efeito depletor de potássio da hidroclorotiazida seja potencializado por outras drogas associadas com perda de potássio e hipocalcemia (ex.: outros diuréticos caluréticos, laxativos, anfotericina, carbenoxolona, derivados do ácido salicílico).

Hipocalcemia e hipomagnesemia induzidas por diurético predis põem aos efeitos cardiotóxicos potenciais de glicosídeos digitálicos e antiarrítmicos. É recomendada monitorização periódica de potássio sérico quando ATACAND HCT é administrado com estas drogas.

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

O efeito diurético, natriurético e anti-hipertensivo da hidroclorotiazida é reduzido por antiinflamatórios não hormonais (AINH).

A absorção da hidroclorotiazida é reduzida por colestipol ou colestiramina.

Não há interação clinicamente significativa entre hidroclorotiazida e alimento.

REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados realizados com doses variadas de candesartana cilexetila/hidroclorotiazida (candesartana cilexetila até 16 mg e hidroclorotiazida até 25 mg) os eventos adversos foram moderados, transitórios e comparáveis ao do placebo. A incidência total de eventos adversos não mostrou associação com idade ou sexo. As suspensões do tratamento em decorrência de eventos adversos com candesartana cilexetila/hidroclorotiazida (3,3%) e placebo (2,7%) foram semelhantes.

candesartana cilexetila

Na pós-comercialização de candesartana cilexetila, as seguintes reações adversas foram relatadas, muito raramente (<1/10.000):

Alterações do sistema sanguíneo e linfático

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose.

Alterações do metabolismo e nutrição
Hipercalcemia e hiponatremia.

Alterações hepato-biliares
Aumento das enzimas hepáticas, função hepática anormal ou hepatite.

Alterações da pele e tecido subcutâneo
Angioedema, exantema, urticária e prurido.

Alterações músculo-esqueléticas do tecido conjuntivo e ossos
Dor lombar.

Alterações renais e urinárias:
Insuficiência renal, incluindo falência renal em pacientes suscetíveis (ver Precauções e Advertências).

hidroclorotiazida

As seguintes reações adversas foram relatadas com a monoterapia com hidroclorotiazida, geralmente com doses de 25 mg ou mais. As frequências utilizadas são: Incomuns (>1/1000 e <1/100) e raras (<1/1000).

Alterações do sistema linfático e sanguíneo
Raras: leucopenia, neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplásica e anemia hemolítica.

Alterações do sistema imunológico
Raras: reações anafiláticas.

Alterações vasculares
Raras: vasculite necrotizante.

Alterações respiratórias, torácica e do mediastino
Raras: distúrbios respiratórios (incluindo pneumonite e edema pulmonar).

Alterações gastrointestinais
Incomuns: pancreatite.

Alterações hepato-biliares
Raras: icterícia (intra-hepática colestática).

Alterações da pele e tecido subcutâneo
Incomuns: fotossensibilidade.
Raras: necrólise epidérmica tóxica.

Alterações renais e urinárias
Raras: disfunção renal e nefrite intersticial.

Exames laboratoriais

Em geral, não foram detectadas influências clinicamente importantes de ATACAND HCT nas variáveis de rotina de laboratório. Foram relatados

aumentos de ácido úrico sérico, glicose sanguínea e de ALT sérica (TGP – transaminase glutâmico-pirúvica) como eventos adversos numa frequência um pouco maior com ATACAND HCT (taxas brutas de 1,1%, 1,0% e 0,9%, respectivamente) do que com o placebo (0,4%, 0,2% e 0%, respectivamente). Pequena redução de hemoglobina e aumento na AST sérica (TGO – transaminase glutâmico-oxalacética) foi observado em pacientes isolados tratados com ATACAND HCT. Foram observados aumento de creatinina, de uréia ou potássio e diminuição de sódio.

Os eventos adversos clínicos de ATACAND HCT, independentemente de uma relação causal, com uma taxa de incidência cumulativa de 8 semanas de $\geq 1\%$ em estudos clínicos duplo-cego controlados, são apresentados a seguir: cefaléia, vertigem, sintomas da gripe, sinusite, bronquite, náuseas, lesão acidental, taquicardia, fadiga, dor abdominal e faringite.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose: A dose recomendada de ATACAND HCT é de 1 comprimido uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo máximo é normalmente atingido dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

Administração: ATACAND HCT deve ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimento.

Uso em idosos: Recomenda-se uma titulação da dose de candesartana cilexetila antes do tratamento com ATACAND HCT.

Uso em pacientes com insuficiência renal: Nestes pacientes, diuréticos de alça são preferidos aos tiazídicos. Não é necessário ajuste de dose para ATACAND HCT 8 mg/12,5mg em pacientes com insuficiência renal que possuem depuração de creatinina ≥ 30 ml/min/1,73 m² de superfície corpórea.

Recomenda-se uma titulação da dose de candesartana cilexetila antes do tratamento com ATACAND HCT 16mg/12,5mg em pacientes com insuficiência renal que possuem depuração de creatinina ≥ 30 ml/min/1,73 m² de superfície corpórea.

ATACAND HCT não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min/1,73 m² de superfície corpórea).

Uso em pacientes com insuficiência hepática: Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada em tratamento com ATACAND HCT 8 mg/12,5 mg.

Recomenda-se uma titulação de dose de candesartana cilexetila antes do tratamento com ATACAND HCT 16mg/12,5 mg.

ATACAND HCT não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave e/ou colestase.

Uso em crianças: Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do uso de ATACAND HCT em crianças.

SUPERDOSAGEM

Sintomas:

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

A principal manifestação de superdosagem de hidroclorotiazida é a perda aguda de líquido e eletrólitos. Também podem ser observados sintomas como vertigem, hipotensão, sede, taquicardia, arritmias ventriculares, sedação/diminuição de consciência e câibras musculares.

Controle:

Não há informações específicas disponíveis para o tratamento de superdosagem com **ATACAND HCT**. Entretanto, as medidas a seguir são sugeridas em caso de superdosagem.

Quando indicado, indução de vômito ou lavagem gástrica devem ser consideradas. 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 solução salina isotônica. Eletrólitos séricos e equilíbrio ácido-base devem ser checados e corrigidos, se necessário. Drogas simpatomiméticas podem ser administradas se as medidas mencionadas acima não forem suficientes.

A candesartana não pode ser removida por hemodiálise. Não se sabe em qual extensão a hidroclorotiazida pode ser removida por hemodiálise.

PACIENTES IDOSOS

Vide Posologia.

MS - 1.1618.0083

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 03.12.03

Abr/08

(logotipo da Takeda) Produzido sob licença de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Logo do SAC: 0800-0145578