

**Texto de Bula – AstraZeneca**

**ATACAND®**

**candesartana cilexetila**

**8 mg e 16 mg**

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

Comprimidos divisíveis de 8 mg. Embalagens 30.

Comprimidos divisíveis de 16 mg. Embalagens 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 mono-hidratada, estearato de magnésio, amido de milho, macrogol e óxido férrico marrom-avermelhado.

**I) INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

**ATACAND** faz parte de uma classe de medicamentos chamada de bloqueadores dos receptores de angiotensina II que reduz e controla a pressão arterial e controla a insuficiência cardíaca (“coração fraco”).

A candesartana cilexetila relaxa e alarga os vasos sanguíneos para reduzir a pressão arterial, fazendo que seu coração bombeie sangue para todas as partes de seu corpo mais facilmente. O pico médio de concentração plasmática ocorre entre 3-4 horas após a ingestão do comprimido. O efeito anti-hipertensivo máximo é atingido dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

**2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

**ATACAND** está indicado para:

Hipertensão arterial leve, moderada e grave.

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

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Contraindicações**

Você não deve utilizar **ATACAND** nas seguintes situações:

- Alergia à candesartana cilexetila ou a qualquer um dos componentes da fórmula.
- Gravidez.
- Lactação (amamentação).

### **Advertências**

**ATACAND** deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Pacientes com pressão arterial baixa (hipotensão) devido à insuficiência cardíaca ou com redução do volume de sangue dentro dos vasos sanguíneos.
- Em pacientes com estenose da artéria renal (estreitamento das artérias que nutrem os rins) pode ocorrer um aumento nos níveis sanguíneos de uréia e creatinina (substâncias que se acumulam no sangue e que podem ser usadas para avaliar a função renal).
- Pode ocorrer uma piora da função dos rins em pacientes predispostos a problemas renais. Quando **ATACAND** for utilizado em pacientes com insuficiência dos rins e insuficiência do coração deve-se avaliar periodicamente os níveis de potássio e creatinina.
- Não se tem muita experiência do uso de **ATACAND** em pacientes com transplante de rim e insuficiência do fígado.
- Pacientes com estenose das válvulas mitral e aórtica do coração (estreitamento de estruturas internas cuja função é garantir o sentido correto do fluxo de sangue dentro do coração) e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (tipo de doença do músculo do coração que causa obstrução do fluxo sanguíneo).
- Pacientes hipertensos em uso associado de **ATACAND** e inibidores da enzima conversora de angiotensina - ECA (por exemplo, captopril, enalapril, ramipril, etc), suplementos contendo potássio, substitutos do sal que contém potássio, diuréticos poupadores de potássio (como por exemplo espironolactona) ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue (como heparina) podem ter aumento dos níveis de potássio no sangue.
- Deve-se ter cuidado durante a cirurgia e anestesia, pois pode ocorrer hipotensão (redução da pressão arterial).
- Em pacientes com insuficiência cardíaca e/ou renal grave, o uso de **ATACAND** pode levar a hipotensão, redução importante da eliminação de urina pelos rins (oligúria), aumento dos níveis de uréia e creatinina e insuficiência renal aguda.
- Deve-se ter cuidado em pacientes com doenças graves nas artérias do cérebro e coração para que não ocorra redução acentuada da pressão arterial.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**A segurança e a eficácia da candesartana cilexetila em crianças não foi estabelecida.**

### **Precauções**

Verifique a sua reação ao medicamento antes de dirigir veículos ou operar máquinas, porque pode ocorrer tontura ou cansaço durante o tratamento com **ATACAND**.

### **Interações medicamentosas**

Não foi identificada interação medicamentosa de relevância clínica com **ATACAND** e hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino e enalapril.

Informe seu médico se você está fazendo uso de lítio, outros medicamentos antagonistas dos receptores de angiotensina II, outros anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs - inibidores seletivos de COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g / dia) e AINEs não seletivos).

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### **4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

##### **Aspecto físico**

Os comprimidos de **ATACAND** são apresentados da seguinte maneira:

- **ATACAND** 8 mg: comprimidos divisíveis, redondos e de cor rosa claro.
- **ATACAND** 16 mg: comprimidos divisíveis, redondos e de cor rosa.

##### **Características organolépticas**

Ver aspecto físico.

##### **Dosagem**

A dose recomendada de **ATACAND** é de:

- Para pacientes com pressão alta: 1 dose oral diária de 8 mg a 32mg.
- Para pacientes com insuficiência cardíaca: a dose inicial usual recomendada é de 4 mg uma vez ao dia.

Dependendo da resposta ao tratamento, seu médico poderá sugerir uma dose maior ou menor.

Pacientes com alterações graves nos rins, pacientes com alterações graves no fígado e/ou dificuldade da excreção da bile (colestase), devem seguir orientação médica adequada.

Se você esquecer de tomar uma dose de **ATACAND**, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual.

##### **Como usar**

**ATACAND** deve ser administrado uma vez ao dia, por via oral, todos os dias no mesmo horário, com ou sem a ingestão de alimentos. **Este medicamento não pode ser mastigado.**

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

## **5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

Podem ocorrer alterações nos resultados de exames laboratoriais referentes aos níveis de: hemoglobina, creatinina, uréia, potássio, sódio ou TGP (uma enzima do fígado).

As reações adversas mais comuns observadas são: pressão baixa, concentração superior ao normal de íons de potássio no sangue (hipercalemia) e alterações nos rins.

Muito raramente podem ocorrer as seguintes reações adversas: diminuição dos glóbulos brancos do sangue (leucopenia), diminuição do número de neutrófilos no sangue (neutropenia), ausência ou número insuficiente de glóbulos brancos granulócitos no sangue (agranulocitose), concentração superior ao normal de íons de potássio no sangue (hipercalemia), concentração anormalmente baixa de íons de sódio no sangue (hiponatremia), tontura, tosse, função do fígado alterada, hepatite (inflamação do fígado), inchaço de membros inferiores (pernas, tornozelos e pés), lesões na pele com vermelhidão (exantema), coceira na pele com vermelhidão (urticária), coceira na pele (prurido), dor nas costas e alterações nos rins (incluindo insuficiência em pacientes suscetíveis).

## **6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

### **Tratamento**

Em caso de ingestão de uma quantidade de medicamento maior do que a prescrita pelo seu médico, você deve imediatamente entrar em contato com o seu médico.

### **Sintomas**

Podem ocorrer: hipotensão (pressão baixa) com sintomas e tontura.

## **7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

**ATACAND** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

## Propriedades Farmacodinâmicas

A angiotensina II é o hormônio vasoativo primário do sistema renina-angiotensina-aldosterona e exerce um significativo papel na fisiopatologia 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 (AT<sub>1</sub>).

**ATACAND** é um pró-fármaco adequado para o uso oral, sendo rapidamente convertido ao fármaco ativo candesartana, por hidrólise de éster durante a absorção no trato gastrointestinal. A candesartana é um antagonista do receptor da angiotensina II, seletivo para receptores AT<sub>1</sub>, com forte ligação e lenta dissociação dos mesmos, não tendo atividade agonista.

A candesartana 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 **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 AT<sub>1</sub> da angiotensina II resulta em aumento dose-relacionada da atividade da renina plasmática, das concentrações de angiotensina I e angiotensina II e em uma diminuição da concentração plasmática de aldosterona.

## Propriedades Farmacocinéticas

### *Absorção e distribuição*

Após a administração oral, a candesartana cilexetila é convertida para substância 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 solução oral é de aproximadamente 34%, com variabilidade muito pequena. O pico médio de concentração plasmática (C<sub>máx</sub>) ocorre entre 3-4 horas após a ingestão do comprimido. As concentrações séricas da candesartana aumentam linearmente com o aumento das doses na faixa de dose terapêutica. 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 por alimentos.

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 pelas vias 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*

*in vitro*, não seria esperada qualquer 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 doses múltiplas.

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  $^{14}\text{C}$ , 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.

### *Populações especiais*

Em idosos (acima de 65 anos), tanto a  $C_{\text{máx}}$  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 de eventos adversos são semelhantes após a administração de **ATACAND** em pacientes jovens e idosos.

Em pacientes com alterações renais de leve a moderada, a  $C_{\text{máx}}$  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 foi aproximadamente o dobro nos pacientes com alterações renais graves. A farmacocinética em pacientes que fazem hemodiálise foi similar àquela dos pacientes com alterações renais graves (ver item “Posologia”).

Em pacientes com alterações hepáticas de leve a moderada, houve um aumento na AUC da candesartana de aproximadamente 20%. Em pacientes com alterações hepáticas de moderada a grave 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 item “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-se reversíveis em animais adultos. Estudos com candesartana cilexetila, em animais, demonstraram atraso fetal e lesões renais em neonatos. Acredita-se que o mecanismo seja farmacologicamente mediado por efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Não houve evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

## Hipertensão

Na hipertensão, **ATACAND** causa uma redução prolongada da pressão arterial, dose-dependente (Dag Elmfeldt *et al.* Blood Pressure 2002; 11: 293–301; Morsing P *et al.* Hypertension 1999;33;1406-1413). 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 (Belcher G *et al.* J Hum Hypertens 1997;11(suppl2) S85-S89).

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 ao longo de 24 horas com pequena diferença entre os efeitos máximo e mínimo no intervalo de dose (Lacourcière Y & Asmar R. Am J Hypertens 1999;12:1181-7). Em dois estudos randomizados, duplo-cegos, de 8 semanas de duração, os efeitos de redução da pressão arterial de **ATACAND** e losartana foram avaliados em um total de 1.268 pacientes com hipertensão de leve a moderada. Em ambos os estudos, a redução na pressão arterial sistólica e diastólica foi significativamente maior com **ATACAND** (32 mg, uma vez ao dia). Em uma análise agrupada, a redução mínima da pressão arterial (sistólica/diastólica) foi 13,1/10,5 mmHg com **ATACAND** e 10,0/8,7 mmHg com losartana potássica (100 mg, uma vez ao dia). A diferença média na redução da pressão arterial foi 3,1/1,8 mmHg ( $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

**ATACAND** pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outras substâncias anti-hipertensivas, como os diuréticos tiazídicos (Koenig W Clin Drug Invest 2000;19:239-46; Belcher G *et al.* J Hum Hypertens 1997;11(suppl2) S85-S89) e os antagonistas de cálcio diidropiridínicos (Lindholm LH *et al.* Journal of Hypertension 2003, Vol 21 N°8; Trefor Morgan and Adrienne Anderson. AJH—June 2002—VOL. 15, N° 6; V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2006) para melhorar a eficácia.

**ATACAND** é igualmente eficaz nos pacientes, independentemente da idade e do sexo. **ATACAND** é eficaz 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 substâncias que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (F. Zannad & R. Fay. Fundamental & Clinical Pharmacology 21 (2007) 181–190).

**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 são reduzidas. **ATACAND** também reduz a excreção de albumina na urina em pacientes com *diabetes mellitus* tipo II, hipertensão e microalbuminúria (Zannad F. Blood Pressure 2000; 9 (Suppl 1): 36–39; Grassi G *et al.* J Hypertens 2003;21:1761-9). 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 ou no perfil lipídico (Mogensen CE *et al.* BMJ. 2000; 321: 1440–4; Lindholm LH *et al.* Journal of Hypertension 2003, Vol 21 N°8).

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 a seguir mostra os resultados do estudo para o desfecho primário (eventos cardiovasculares (CV) importantes) e seus componentes. Ambos os regimes de tratamento reduziram 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 (Trenkwalder JH *et al.* J Hypertens 2006; 24(Suppl 1): S107-S114;-Papademetriou V *et al.* JACC 2004; 44(6); 1175-80).

Nº de pacientes que manifestaram um evento CV pela primeira vez				
	candesartana cilexetila* (N=2.477)	Controle* (N=2.460)	Risco relativo (IC 95%)	Valor-p
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 mantida PAS  $\geq$  160 mmHg e/ou PAD  $\geq$  90 mmHg. Tal tratamento adicional foi administrado em 49% e 66% dos pacientes nos grupos de candesartana cilexetila e no 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 à ICC e melhora os sintomas como mostrado no estudo CHARM (*Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* / 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 devido à 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 alcançada 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 consistentes, independentemente da idade, sexo e medicação concomitante. **ATACAND** também foi eficaz em pacientes tomando concomitantemente betabloqueadores e inibidores da ECA, e os benefícios foram obtidos mesmo se os pacientes estavam ou não tomando inibidores da ECA na dose recomendada pelas diretrizes de tratamento.

### 3. INDICAÇÕES

Hipertensão arterial leve, moderada e grave.

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

### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à candesartana ou a qualquer componente da fórmula.

Durante a gravidez e lactação (ver item “Advertências”).

### 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

#### Modo de usar

**ATACAND** deve ser administrado 1 vez ao dia, por via oral, com ou sem a ingestão de alimentos. **Este medicamento não pode ser mastigado.**

#### Cuidados de conservação depois de aberto

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

## 6. POSOLOGIA

### 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. Pacientes que requerem uma maior redução da pressão sanguínea, a dose pode ser aumentada para 32 mg, 1 vez ao dia.

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 de dose inicial em idosos.

*Uso em pacientes com alterações renais*: não é necessário ajuste de dose inicial em pacientes com alterações renais de leve a moderada (depuração de creatinina  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área corpórea). Em pacientes com alterações renais graves (depuração de creatinina  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 ajuste de dose inicial em pacientes com doença hepática crônica de leve a moderada. Há apenas experiência limitada em pacientes com alterações hepáticas graves e/ou colestase. Entretanto, deve-se considerar uma dose inicial de 4 mg nesses pacientes.

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

### Insuficiência Cardíaca

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

*Populações especiais*: não é necessário ajuste de dose inicial 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 item “Propriedades Farmacodinâmicas”).

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

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de **ATACAND**, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual.

## 7. 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 substâncias que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, por exemplo, 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, alterações na função renal podem ser previstas em pacientes suscetíveis tratados com **ATACAND**. Quando **ATACAND** é usado em pacientes hipertensos com alterações renais graves, deve-se considerar a monitoração periódica dos níveis séricos de potássio e de creatinina. Há experiências muito limitadas em pacientes com alterações renais muito graves ou em fase terminal (isto é, depuração de creatinina  $<15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 monitoração 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 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.

## Hipercalcemia

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 hipercalcemia em pacientes com insuficiência cardíaca tratados com **ATACAND**. Durante o tratamento com **ATACAND** em pacientes com insuficiência cardíaca, recomenda-se monitoração 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, 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.

Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes com alterações renais e hepáticas graves, ver item Posologia.

## Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O efeito de **ATACAND** na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas não foi estudado, mas baseado em suas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que **ATACAND** afete estas capacidades. Verifique a sua reação ao medicamento antes de dirigir veículos ou operar máquinas, porque pode ocorrer tontura ou fadiga durante o tratamento.

## Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: D.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### Uso durante a gravidez

O uso de **ATACAND** é contra-indicado durante a gravidez.

Pacientes recebendo **ATACAND** devem estar cientes de que, antes de considerar a possibilidade de engravidar, deve-se discutir as opções adequadas para o tratamento com o médico. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com **ATACAND** deve ser interrompido imediatamente e, se for o caso, a terapia alternativa deve ser iniciada.

Quando usados durante a gravidez, os fármacos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar lesão e morte fetal e neonatal. A exposição à terapia com antagonistas dos receptores de angiotensina II é conhecida por induzir fototoxicidade humana (redução da função renal, oligoâmnios, retardamento na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão e hipercalemia)(ver item Dados de segurança pré-clínica).

#### Uso durante a lactação

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 (ver item contra-indicações).

## **8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

Ver item Posologia.

## **9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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 monitoração cuidadosa dos níveis séricos de lítio durante uso concomitante com lítio.

Atenuação do efeito anti-hipertensivo pode ocorrer quando se administra simultaneamente antagonistas dos receptores de angiotensina II e anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs - inibidores seletivos de COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g / dia) e AINEs não seletivos).

Assim como acontece com os inibidores da ECA, o uso concomitante de antagonistas dos receptores de angiotensina II e anti-inflamatórios não-esteróides pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e um aumento no potássio sérico, especialmente em pacientes com problemas pré-existente na função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente em pacientes idosos e em pacientes com depleção de volume. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitoração periódica da função renal após o início e depois da terapia concomitante.

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

A biodisponibilidade da candesartana não é afetada por alimentos.

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Tratamento da Hipertensão

Em estudos clínicos controlados os eventos adversos foram leves e transitórios e comparáveis aos do placebo. A incidência geral 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, em uma frequência um pouco maior com **ATACAND** do que com o placebo (1,3% *versus* 0,5%). Não é necessário monitoramento de rotina de variáveis laboratoriais para pacientes recebendo **ATACAND**. Entretanto, em pacientes com alterações renais graves, deve-se considerar monitoração 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 à 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 monitoração periódica dos níveis séricos de creatinina e potássio (ver item “Advertências”).

### Pós-comercialização

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

- Alterações dos sistemas sanguíneo e linfático: leucopenia, neutropenia e agranulocitose.
- Alterações metabólicas e nutricionais: hipercalemia, hiponatremia.

- Alterações do sistema nervoso: tontura
- Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: tosse
- 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 item “Advertências”).

## 11. SUPERDOSE

### Sintomas

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

### Tratamento

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, por exemplo.

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

É pouco provável que a candesartana seja removida por hemodiálise.

## 12. ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

### III) DIZERES LEGAIS

ANVISA/MS – 1.1618.0095

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

Fabricado por: AstraZeneca AB (Gärtnavägen) – 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.

ATA\_013

Logo do SAC: 0800-0145578