

ATACAND Comb

candesartana cilexetila + felodipino

1) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO: - ATACAND Comb

ATACAND Comb

candesartana cilexetila + felodipino

- APRESENTAÇÕES:

ATACAND Comb é composto de dois medicamentos individuais, dispostos em uma mesma embalagem. A candesartana faz parte de uma classe de medicamentos chamada de bloqueadores dos receptores de angiotensina II e o felodipino pertence à classe chamada de antagonistas dos canais de cálcio. O uso dos dois medicamentos aumenta a eficácia para a redução da pressão arterial.

Comprimidos divisíveis + Comprimidos de liberação prolongada

candesartana cilexetila 16 mg + felodipino 2,5 mg

candesartana cilexetila 16 mg + felodipino 5 mg

Em embalagem contendo:

- 10 comprimidos divisíveis de candesartana cilexetila + 10 comprimidos de liberação prolongada de felodipino

- 30 comprimidos divisíveis de candesartana cilexetila + 30 comprimidos de liberação prolongada de felodipino

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO: - ATACAND Comb

candesartana cilexetila 16 mg

Cada comprimido de candesartana cilexetila contém 16 mg de candesartana cilexetila.

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

Felodipino 2,5mg ou 5mg

Cada comprimido de felodipino contém 2,5 mg ou 5 mg de felodipino.

Excipientes: óleo de rícino hidrogenado polioxil, gaiato de propila, hipromelose, silicato de alumínio, celulose microcristalina, lactose anidra, estearil fumarato de sódio, macrogol, dióxido de titânio, óxido férrico amarelo, cera de carnaúba e hiprolose.

- II) INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES: - ATACAND Comb

ATACAND Comb é indicado para:

- tratamento da hipertensão arterial quando a monoterapia com candesartana ou felodipino são insuficientes para o controle da pressão arterial;
- tratamento da hipertensão arterial em estágios 2 e 3.

- 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

A combinação de um bloqueador do receptor de angiotensina II com um antagonista dos canais de cálcio é reconhecidamente eficaz e aditivo, e descrito nas diretrizes mundiais de tratamento da hipertensão arterial.

A combinação de candesartana cilexetila e felodipino foi avaliada em um estudo realizado em idosos com hipertensão arterial sistólica. Foram avaliados 40 pacientes com idade maior-igual 65 anos e pressão arterial sistólica maior-igual 160 mmHg. O estudo comparou a redução da pressão arterial com candesartana 16 mg versus felodipino 5 mg ou a combinação dos dois medicamentos. A candesartana e o felodipino reduziram a pressão arterial em 24 horas de uma forma similar ($12,2 \pm 2,6$ / $7,5 \pm 1,8$ e $11,9 \pm 2,2$ / $5,7 \pm 1,4$ mmHg, respectivamente).

Com a combinação houve uma maior redução da pressão arterial ($21,0 \pm 2,1$ / $11,2 \pm 1,2$ mmHg) quando comparada com as monoterapias ($p < 0,005$). O índice de respondedores também foi maior com a combinação (90%) quando comparado com candesartana (61%) e felodipino (55%). Tanto a combinação quanto a candesartana reduziram a microalbuminúria, sendo que o felodipino não apresentou esse efeito. Os efeitos adversos foram infrequentes e ocorreram em uma menor frequência com a combinação (Morgan T. A comparison of candesartan, felodipine, and their combination in the treatment of elderly patients with systolic hypertension. *AJH*, 2002; 15:544.)

A eficácia de candesartana, felodipino e da combinação foi avaliada em um estudo duplo-cego e cruzado em 30 pacientes hipertensos estágios I e II. Os pacientes receberam candesartana 16 mg, felodipino 5 mg ou a combinação de candesartana 8 mg e felodipino 2,5 mg durante 6 semanas. Depois disso, todos os pacientes receberam a combinação por mais 6 semanas. Nas últimas 6 semanas, os pacientes que tomaram felodipino na primeira fase do estudo fizeram uso de candesartana e os que tomaram candesartana receberam felodipino. Houve uma maior redução da pressão arterial com a combinação ($p < 0,001$) quando comparada com os dois fármacos utilizados em monoterapia. De forma geral, 90% dos pacientes atingiram as metas de redução da pressão arterial com a combinação.

(Nalbantgil S et al. Comparison of candesartan and felodipine alone and combined in the treatment of hypertension: a single-center, double-blind, randomized, crossover trial. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 2003; 64:380).

- candesartana cilexetila

Hipertensão

Na hipertensão, a candesartana cilexetila causa uma redução prolongada da pressão arterial, dose-dependente (Dag Elmfeldt et al. *Blood Pressure* 2002; 11: 293-301; Morsing Pet 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(supl2) S85-S89).

A candesartana cilexetila pode ser usada 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(supl2) S85-S89) e os antagonistas de cálcio diidropiridínicos (Lindholm LH et al. *Journal of Hypertension* 2003, 21(8); Trefor Morgan and Adrienne Anderson. *AJH*—June 2002, 15(6); V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2006) para melhorar a eficácia.

A candesartana cilexetila é igualmente eficaz nos pacientes, independentemente da idade e do sexo. A candesartana cilexetila é efetiva 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).

A candesartana cilexetila 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. A candesartana cilexetila 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 candesartana cilexetila 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, 21(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 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 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 (Trenkwalder JH et al. *J Hypertens* 2006; 24(Suppl 1): S107-S114; Papademetriou V et al. *JACC* 2004; 44(6); 1175-80).

	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, uma vez ao dia) se a PAS se manteve maior-igual 160 mmHg e/ou PAD maior-igual 90 mmHg. Tal tratamento adicional foi administrado em 49% e 66% dos pacientes com candesartana cilexetila e grupo controle, respectivamente.

felodipino - ATACAND Comb

A eficácia do felodipino no tratamento da hipertensão arterial foi comprovada em um estudo importante de grande porte. O estudo HOT (Hypertension Optimal Treatment) avaliou 18.790 pacientes por um período de 4,9 anos. O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre eventos cardiovasculares e a redução da pressão arterial. O estudo mostrou que a redução intensa da hipertensão nos pacientes que iniciaram a terapia com o felodipino, levou a uma redução de eventos cardiovasculares e da mortalidade cardiovascular (Hansson, L et al. *Lancet*. 1998; 351: 1755).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: - ATACAND Comb

ATACAND Comb combina a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um antagonista do receptor AT1 da angiotensina II (candesartana cilexetila) e um antagonista do canal de cálcio altamente seletivo (felodipino).

Propriedades Farmacodinâmicas

- candesartana cilexetila

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 (AT1).

A candesartana cilexetila 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 AT1, com forte ligação e lenta dissociação dos mesmos, não apresentando atividade agonista.

A candesartana não inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA), que converte a angiotensina 1 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 a candesartana com inibidores da ECA, a incidência de tosse foi menor nos pacientes que receberam candesartana. 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 da angiotensina II resulta em aumento relacionado à dose da atividade da renina plasmática, das concentrações de angiotensina 1 e angiotensina II e em uma diminuição da concentração plasmática de aldosterona.

- felodipino

O felodipino é um antagonista do canal de cálcio altamente seletivo da musculatura lisa vascular, o qual diminui a pressão arterial pela redução da resistência vascular sistêmica.

Devido ao seu alto grau de seletividade pela musculatura lisa arteriolar, o felodipino não tem efeito direto na contratilidade ou na condução cardíaca nas doses terapêuticas. Devido à ausência de efeito na musculatura lisa venosa ou no controle vasomotor adrenérgico, o felodipino não está associado com hipotensão ortostática.

O felodipino possui um efeito natriurético/diurético discreto, não ocorrendo retenção de líquidos.

O felodipino é eficaz em todos os graus de hipertensão. Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outros anti-hipertensivos, como, por exemplo, betabloqueadores, diuréticos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), para alcançar um maior efeito anti-hipertensivo. O felodipino reduz tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica e pode ser usado em hipertensão sistólica isolada.

O felodipino mantém sua ação anti-hipertensiva, durante terapia concomitante com medicamentos antiinflamatórios não-hormonais (AINHs).

O felodipino possui efeito antianginoso e anti-isquêmico devido à melhora do equilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio para o miocárdio. A resistência vascular coronariana é diminuída e o fluxo sanguíneo coronariano, bem como o suprimento de oxigênio para o miocárdio são aumentados pelo felodipino devido à dilatação de artérias e arteríolas epicárdicas. O felodipino impede eficazmente o vasoespasm coronariano. A redução da pressão arterial sistêmica causada pelo felodipino leva à diminuição da pós-carga do ventrículo esquerdo e da demanda de oxigênio para o miocárdio.

O felodipino melhora a tolerabilidade ao exercício e reduz os ataques anginosos em pacientes com angina pectoris estável, induzida por esforço. Em pacientes com angina vasoespástica, o felodipino reduz tanto a isquemia miocárdica sintomática como a assintomática. O felodipino pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com beta-bloqueadores em pacientes com angina pectoris estável.

O felodipino é eficaz e bem tolerado em pacientes adultos, independentemente da idade e da raça, sendo também bem tolerado na presença de doenças concomitantes como: insuficiência cardíaca congestiva, asma e outras doenças pulmonares obstrutivas, função renal alterada, diabetes mellitus, gota, hiperlipidemia, doença de Raynaud e em pacientes que sofreram transplante renal. O felodipino não exerce efeito sobre os níveis de glicose no sangue e sobre o perfil lipídico.

Pode-se considerar a dose de 2,5 mg de felodipino para pacientes com insuficiência hepática ou segundo critério médico.

Sítio e mecanismo de ação

A característica farmacodinâmica predominante do felodipino é sua pronunciada seletividade vascular versus a miocárdica. Músculos lisos miogenicamente ativos em vasos de resistência arterial são particularmente sensíveis ao felodipino. O felodipino inibe a atividade elétrica e contrátil das células da musculatura lisavascular por meio de um efeito nos canais de cálcio das membranas celulares.

Efeito hemodinâmico

O efeito hemodinâmico primário do felodipino é uma redução da resistência vascular periférica total, que conduz a uma diminuição na pressão arterial. Estes efeitos são dose-dependentes. Geralmente, uma redução na pressão arterial é evidente 2 horas após a primeira dose oral e prolonga-se por pelo menos 24 horas, e a relação vale/pico é geralmente bem superior a 50%. As concentrações plasmáticas do felodipino são positivamente correlacionadas à redução da resistência periférica total e da pressão sanguínea.

Efeitos cardíacos

O felodipino, nas doses terapêuticas, não tem efeito na contratilidade cardíaca ou na condução atrioventricular ou no período de refratariedade. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o felodipino afeta favoravelmente a função ventricular esquerda, como verificado pela fração de ejeção ou volume de pulsação, e não causa ativação neuro-hormonal.

Entretanto, o felodipino não parece afetar a sobrevivência. Em pacientes com hipertensão ou angina pectoris, o felodipino também pode ser usado em caso de função do ventrículo esquerdo deteriorada.

O tratamento anti-hipertensivo com o felodipino está associado a uma regressão significativa da hipertrofia ventricular esquerda pré-existente.

Efeitos renais

O felodipino possui um efeito natriurético e diurético devido à redução da reabsorção tubular do sódio filtrado. Esta característica neutraliza a retenção de sal e água observada com outros vasodilatadores. O felodipino não afeta a excreção diária de potássio. A resistência vascular renal é reduzida pelo felodipino. A taxa de filtração glomerular normal não é alterada. Em pacientes com insuficiência renal, a taxa de filtração glomerular pode aumentar. O felodipino não influencia a excreção urinária da albumina. Em pacientes que sofreram transplante renal tratados com ciclosporina, o felodipino reduz a pressão arterial e melhora o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. O felodipino pode também melhorar a função renal dos recém-transplantados.

Dados de mortalidade/morbidade

No estudo HOT (Hypertension Optimal Treatment), foi estudado o efeito em eventos cardiovasculares maiores (isto é, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular), comparando-se níveis alvo de pressão arterial diastólica (90 mmHg, < 85 mmHg e < 80 mmHg) com a pressão arterial obtida, usando-se felodipino como terapia basal. Um total de 18.790 pacientes hipertensos (PAD 110-115 mmHg) com idades entre 50 e 80 anos foram acompanhados por um período médio de 3,8 anos (variação de 3,3-4,9). O felodipino foi administrado como monoterapia ou em associação com um betabloqueador e/ou um inibidor da ECA e/ou um diurético. O estudo mostrou benefícios da redução da PAS e da PAD para 139 e 83 mmHg, respectivamente. Cinco a dez eventos cardiovasculares maiores podem ser prevenidos a cada 1.000 pacientes tratados por um ano, quando a PAD basal foi reduzida de 105 mmHg para 83 mmHg. Isto implica em uma redução de risco de 30%. A redução ativa da pressão arterial foi particularmente benéfica no subgrupo de pacientes com diabetes *mellitus*.

De acordo com o estudo STOP-2 (Swedish Trial in realizado em 6.614 pacientes, com idades entre 70 diidropiridínicos (felodipino e isradipino) mostraram mortalidade e morbidade cardiovascular como de hipertensivos usados comumente — inibidores da ECA, Old Patients with Hypertension-2), e 84 anos, antagonistas de cálcio o mesmo efeito preventivo da outras classes de fármacos antibetabloqueadores e diuréticos.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e distribuição

- candesartana cilexetila

Após a administração oral, a candesartana cilexetila é convertida para a 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_{max}) 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 (ASC) 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.

- felodipino

O felodipino é administrado em comprimidos de liberação prolongada, sendo completamente absorvido no trato gastrointestinal. A disponibilidade sistêmica do felodipino é de aproximadamente 15% e é independente da dose na faixa de doses terapêuticas. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%, ligando-se predominantemente à fração de albumina.

Os comprimidos de liberação prolongada produzem uma fase de absorção prolongada do felodipino, o que resulta em concentrações plasmáticas dentro da faixa terapêutica por 24 horas. As concentrações plasmáticas são diretamente proporcionais à dose dentro da faixa de doses terapêuticas de 2,5-10 mg.

O volume de distribuição do felodipino é de aproximadamente 10 L/kg.

- candesartana cilexetila e felodipino

Um estudo de interação farmacocinética com a associação de candesartana cilexetila e felodipino demonstrou não haver interação entre os fármacos quando administrados conjuntamente. Os parâmetros farmacocinéticos testados, C_{max}, ASC e T_{max} encontraram-se dentro do intervalo de confiança de 90%.

Metabolismo e eliminação

- candesartana cilexetila

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 nos CYP2C9 e CYP3A4. Com base em dados in vitro, não seria esperada 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 ¹⁴C, cerca de 26% da dose foi excretada na urina como candesartana, e 7% como metabólito inativo, enquanto aproximadamente 56% da dose foi recuperada nas fezes como candesartana e 10% como metabólito inativo.

- felodipino

O felodipino é extensivamente metabolizado pelo fígado, sendo todos os metabólitos identificados inativos. O felodipino é um fármaco de alta depuração, com uma depuração sanguínea média de 1.200 mL/min. Não há acúmulo significativo durante tratamento a longo prazo.

A meia-vida de eliminação do felodipino é de 11 a 16 horas.

Cerca de 70% da dose administrada é excretada como metabólitos na urina; a fração restante é excretada nas fezes. Menos de 0,5% da dose é recuperada inalterada na urina.

Populações especiais

- candesartana cilexetila

Em idosos (acima de 65 anos), tanto o C_{max} quanto a ASC 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 da candesartana cilexetila em pacientes jovens e idosos.

Em pacientes com alterações renais de leve a moderada, o C_{max} e a ASC 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 item POSOLOGIA E MODO DE USAR).

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

Há apenas experiência limitada do uso em pacientes com alterações hepáticas graves e/ou colestase (ver item POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- felodipino

Pacientes idosos e pacientes com função hepática reduzida têm, em média, concentrações plasmáticas de felodipino maiores do que pacientes jovens. A farmacocinética do felodipino não é alterada em pacientes com insuficiência renal, incluindo aqueles tratados com hemodiálise.

Dados de segurança pré-clínicos

- candesartana cilexetila

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 item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Não houve evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

- felodipino

Em um estudo sobre fertilidade e capacidade reprodutora geral em ratos tratados com felodipino, foi observado um prolongamento do parto, resultando em trabalho de parto difícil, aumento das mortes fetais e das mortes pós-natais precoces nos grupos tratados com doses médias e altas. Estes efeitos foram atribuídos ao efeito inibitório do felodipino, administrado em altas doses, na contractilidade uterina. Não foram observados distúrbios da fertilidade quando doses dentro da faixa terapêutica foram administradas a ratos.

Estudos de reprodução em coelhos demonstraram um aumento reversível das glândulas mamárias nas mães e anormalidades digitais nos fetos (esses efeitos foram dose dependentes). As anomalias nos fetos foram induzidas quando o felodipino foi administrado durante os primeiros períodos do desenvolvimento fetal (antes do 15º dia de gestação).

Tempo estimado para início da ação terapêutica Após a administração de uma dose única da candesartana cilexetila, a pressão arterial começa a reduzir geralmente 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. A candesartana cilexetila administrada uma vez ao dia promove uma efetiva e suave redução da pressão sanguínea ao longo de 24 horas com uma pequena diferença entre os efeitos máximo e mínimo durante esse intervalo.

Geralmente, uma redução na pressão arterial é evidente 2 horas após a primeira dose oral de felodipino e prolonga-se por pelo menos 24 horas.

O efeito de **ATACAND Comb** é evidente dentro de uma semana e seu efeito completo ocorre em 4 semanas.

- 4. CONTRAINDICAÇÕES:

ATACAND Comb é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à candesartana cilexetila, ao felodipino ou aos outros componentes das formulações.

ATACAND Comb é contraindicado para pacientes que apresentem insuficiência cardíaca descompensada, infarto agudo do miocárdio e angina instável.

ATACAND Comb é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min/1,73 m de área corpórea) e em pacientes com insuficiência hepática grave e/ou colestase.

ATACAND Comb é contraindicado durante a gravidez e lactação.

- 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Hipotensão

Hipotensão pode ocorrer durante o tratamento com candesartana cilexetila 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 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.

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

Transplante renal

Não há experiência da administração da candesartana cilexetila 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 cuidados especiais nos pacientes que sofrem de estenose 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 da candesartana cilexetila 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 candesartana cilexetila. Durante o tratamento com candesartana cilexetila 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, oligria 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.

O felodipino, assim como outros dilatadores arteriolares eficazes, pode, em raros casos, provocar hipotensão significativa com taquicardia, a qual, em indivíduos suscetíveis, pode resultar em isquemia miocárdica.

O felodipino, assim como outros antagonistas do cálcio, pode raramente precipitar síncope.

Pode, ainda, induzir à taquicardia reflexa, a qual pode precipitar angina pectoris em pacientes suscetíveis.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O efeito **ATACAND Comb** na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas não foi estudado, mas baseado nas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que a candesartana cilexetila e felodipino afetem estas capacidades.

Verifique a sua reação ao medicamento antes de dirigir ou operar máquinas, porque pode ocorrer tontura ou fadiga durante o tratamento.

Uso durante a gravidez e lactação

- candesartana cilexetila

Os fármacos que agem diretamente no sistema renina—angiotensina, quando usados durante o segundo e 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 a candesartana cilexetila é administrada durante o segundo ou terceiro trimestres de gravidez. Portanto, baseado nessas informações, a candesartana cilexetila não deve ser usada durante a gravidez. Se a gravidez for diagnosticada durante o tratamento, o uso da candesartana cilexetila 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 da candesartana cilexetila é considerado essencial, o aleitamento materno deve ser descontinuado.

- felodipino

O felodipino não deve ser usado durante a gravidez, O felodipino é detectado no leite materno. Quando utilizado em doses terapêuticas pela mãe lactente, é provável que não afete a criança.

- candesartana cilexetila

Categoria de risco na gravidez: O (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres).

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

felodipino - ATACAND Comb

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este medicamento contém lactose (81,40 mg/comprimido de candesartana cilexetila e 28,00 mg/comprimido de felodipino), portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com intolerância a lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: - ATACAND Comb

candesartana cilexetila - ATACAND Comb

Não foi identificada 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), glibenclâmida, 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.

O efeito anti-hipertensivo da candesartana cilexetila pode ser aumentado por outros antihipertensivos.
A biodisponibilidade da candesartana não é afetada por alimentos.

- felodipino

A administração concomitante de substâncias que interferem com o sistema enzimático do citocromo P450 3A4 pode afetar as concentrações plasmáticas dos antagonistas do cálcio diidropiridínicos, como o felodipino. Os inibidores enzimáticos (como cimetidina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol e certos flavonóides presentes em suco de grapefruit-pomelo) mostraram provocar um aumento nas concentrações plasmáticas de felodipino.

Indutores enzimáticos (como fenitoína, carbamazepina, rifampicina e barbitúricos) podem provocar uma diminuição nas concentrações plasmáticas de felodipino.

O felodipino pode aumentar a concentração de tacrolimo. Quando usados simultaneamente, a concentração sérica de tacrolimo deve ser monitorada e pode ser necessário ajustar a dose de tacrolimo. O felodipino não altera as concentrações plasmáticas da ciclosporina.

O elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas do felodipino não parece afetar a fração não ligada de outras substâncias com grande taxa de ligação protéica, como a varfarina.

A dose deve ser ajustada quando felodipino for administrado concomitantemente com digoxina.

Suco de *grapefruit* (pomelo) resulta em aumento nos níveis plasmáticos e na biodisponibilidade de felodipino possivelmente devido à interação com os flavonóides presentes na fruta. Esta interação foi observada com outros antagonistas do cálcio diidropiridínicos e representa um efeito da classe. Portanto, não se deve tomar suco de *grapefruit* concomitantemente com felodipino.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO: - ATACAND Comb

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

ATACAND Comb tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

- **candesartana cilexetila 16 mg**: comprimidos divisíveis, redondos e de cor rosa.
- **felodipino 2,5 mg**: comprimidos redondos e de cor amarela.
- **felodipino 5 mg**: comprimidos redondos e de cor rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: - ATACAND Comb

Posologia

A dose inicial de **ATACAND Comb** é de 16 mg/dia de candesartana cilexetila com 2,5 mg/dia de felodipino, podendo ser aumentada para 16 mg/dia de candesartana cilexetila com 5 mg/dia de felodipino.

Quando clinicamente apropriado, a alteração direta da monoterapia para a combinação de **ATACAND Comb** pode ser considerada.

- Uso em idosos: recomenda-se iniciar a dose com candesartana cilexetila 8 mg. A critério médico, a dose pode ser aumentada para 16 mg de candesartana cilexetila e quando necessário, administrar **ATACAND Comb**.

- Uso em pacientes com função renal alterada: em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina >30 mL/min/1,73 m² de área corpórea) recomenda-se iniciar a dose com candesartana cilexetila 8 mg. A critério médico, a dose pode ser aumentada para 16 mg de candesartana cilexetila e quando necessário, administrar **ATACAND Comb**.

- Uso em pacientes com função hepática alterada: em pacientes com doença hepática crônica leve a moderada recomenda-se iniciar a dose com candesartana cilexetila 8 mg. A critério médico, a dose pode ser aumentada para 16 mg de candesartana cilexetila e quando necessário, administrar **ATACAND Comb**.

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

- Uso em crianças: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do uso de **ATACAND Comb** em crianças.

Se o paciente esquecer de tomar os comprimidos de **ATACAND Comb** (candesartana cilexetila e felodipino), não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual.

Modo de usar

Os comprimidos de **ATACAND Comb** devem ser administrados por via oral 1 vez ao dia, sem a ingestão de alimentos ou após uma refeição leve que não seja rica em gorduras ou carboidratos.

Os comprimidos de candesartana cilexetila não podem ser mastigados.

Os comprimidos de felodipino não podem ser partidos ou mastigados.

- 9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

candesartana cilexetila - ATACAND Comb

Em estudos clínicos controlados para o tratamento da hipertensão, os eventos adversos foram leves e transitórios e comparáveis aos 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 da candesartana cilexetila 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 candesartana cilexetila, numa frequência um pouco maior com candesartana cilexetila do que com o placebo (1,3% vs. 0,5%). Não é necessário nenhum monitoramento de rotina de variáveis laboratoriais para pacientes recebendo candesartana cilexetila. Entretanto, em pacientes com alterações renais graves, deve-se considerar a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina.

O perfil de experiência adversa do uso de candesartana cilexetila 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 candesartana cilexetila 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 (maior-igual 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 item Advertências).

As reações adversas a seguir foram relatadas muito raramente (< 0,01%) 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.

- felodipino

Como para qualquer vasodilatador arterial, o felodipino pode causar ruborização, cefaléia, palpitações, tontura e fadiga. A maioria destas reações é dose-dependente e aparece no início do tratamento ou após um aumento da dose. Se tais reações ocorrem, elas são geralmente transitórias e diminuem com o passar do tempo.

Da mesma forma que para os outros derivados diidropiridínicos, edema dose-dependente na região do tornozelo pode ocorrer em pacientes tratados com felodipino. Este edema resulta de vasodilatação pré-capilar e não está relacionado com qualquer retenção de fluido generalizada.

Assim como para outros antagonistas do cálcio, foram relatados casos de hipertrofia gengival discreta em pacientes com gengivites ou periodontites acentuadas. Este efeito pode ser prevenido ou revertido por uma cuidadosa higiene dental.

As seguintes reações adversas foram relatadas em investigações clínicas e após a comercialização do produto.

Na grande maioria dos casos, não foi possível estabelecer uma relação causal entre esses eventos e o tratamento com felodipino.

As seguintes definições de frequência são utilizadas:

Comum $\geq 1\%$

Incomum $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Rara $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$

Muito rara $< 0,01\%$

Pele

- Comum: vermelhidão no rosto.
- Incomum: exantema e prurido.
- Rara: urticária.
- Muito rara: eritema, reações de fotossensibilidade e vasculite leucocitoclástica.

Músculo-esquelético

- Rara: artralgia, mialgia.

Sistema Nervoso Central e Periférico

- Comum: cefaléia.
- Incomum: tontura e parestesia.
- Muito rara: insônia, depressão, irritação, nervosismo, sonolência, diminuição da libido e ansiedade.

Gastrointestinal

- Incomum: náusea e dor abdominal.
- Rara: vômito.
- Muito rara: hiperplasia gengival, gengivite, flatulência, regurgitação ácida e boca seca.

Hepático

- Muito rara: aumento das enzimas hepáticas.

Cardiovascular

- Incomum: taquicardia e palpitações.
- Rara: síncope.
- Muito rara: infarto do miocárdio, hipotensão, arritmia e pulsação prematura.

Vascular (extracardíaco)

- Comum: edema periférico e ruborização.

Urogenital

- Muito rara: polaciúria, poliúria, disúria.

Respiratório

- Muito rara: dispnéia, epistaxe e insuficiência respiratória.

Psiquiátrico

- Rara: impotência/disfunção sexual.

Gerais

- Incomum: fadiga.
- Rara: artrites.
- Muito rara: reações de hipersensibilidade (como urticária, angioedema e febre), anemia, edema facial e dor torácica.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

5. SUPERDOSE: - ATACAND Comb

Sintomas

- candesartana cilexetila

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 ocorreu sem intercorrências.

- felodipino

A superdosagem pode causar excessiva vasodilatação periférica com hipotensão acentuada e, eventualmente, bradicardia.

Tratamento

- candesartana cilexetila

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.

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

E pouco provável que a candesartana seja removida por hemodiálise.

- felodipino

Carvão ativado, se necessário lavagem gástrica.

Se ocorrer hipotensão grave, deve-se instituir tratamento sintomático.

O paciente deve ser colocado em posição supina com as pernas elevadas. Se ocorrer bradicardia, deve ser administrado de 0,5 a 1,0 mg de atropina por via intravenosa. Se essa medida não for suficiente, o volume plasmático deve ser aumentado utilizando-se infusões de soluções glicosadas, salinas ou dextrano.

Caso as medidas acima mencionadas ainda sejam insuficientes, pode-se administrar substâncias simpatomiméticas com efeito predominante nos receptores alfa-1- adrenérgicos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III) DIZERES LEGAIS: - ATACAND Comb

MS - 1.1618.0235