

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 2 mg - Tabletten	2 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 4 mg - Tabletten	4 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 8 mg - Tabletten	8 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 16 mg - Tabletten	16 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 32 mg - Tabletten	32 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 4 mg – Tabletten	4 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 8 mg – Tabletten	8 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 16 mg – Tabletten	16 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 32 mg – Tabletten	32 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	2 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Chipre	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Chipre	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Chipre	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Chipre	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
República Checa	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	Comprimido	Via oral
República Checa	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
República Checa	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Estónia	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Estónia	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Estónia	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	2 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 4 mg, comprimé sécable	4 mg	Comprimido	Via oral
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 8 mg, comprimé sécable	8 mg	Comprimido	Via oral
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 16 mg, comprimé sécable	16 mg	Comprimido	Via oral
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 32 mg, comprimé sécable	32 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 4 mg, comprimé sécable	4 mg	Comprimido	Via oral
França	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 8 mg, comprimé sécable	8 mg	Comprimido	Via oral
França	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 16 mg, comprimé sécable	16 mg	Comprimido	Via oral
França	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 32 mg, comprimé sécable	32 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 4 mg	4 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 8 mg	8mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 16 mg	16 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand PROTECT 32 mg Tabletten	32mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 2 mg Tabletten	2 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 4 mg Tabletten	4 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 8 mg Tabletten	8 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 16 mg Tabletten	16 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 32 mg Tabletten	32 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	2 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Hungria	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Hungria	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro</u> <u>UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma</u> <u>farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	Comprimido	Via oral
Itália	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	2 mg	Comprimido	Via oral
Itália	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Itália	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	8mg	Comprimido	Via oral
Itália	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Itália	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 2 mg	2 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 4 mg	4 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 8 mg	8 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 16 mg	16 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 32 mg	32 mg	Comprimido	Via oral
Letónia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Letónia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Lituânia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Lituânia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Lituânia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Lituânia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	2 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	8mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Malta	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Malta	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 2, tabletten 2 mg	2 mg	Comprimido	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 4, tabletten 4 mg	4 mg	Comprimido	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 8, tabletten 8 mg	8 mg	Comprimido	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 16, tabletten 16 mg	16 mg	Comprimido	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 32, tabletten 32 mg	32 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Noruega	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	8mg	Comprimido	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	32mg	Comprimido	Via oral
Polónia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	2 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro</u> <u>UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma</u> <u>farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand 32 mg	32 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	2 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	4 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	8 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	16 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	32 mg	Comprimido	Via oral
Roménia	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Roménia	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	Comprimido	Via oral
Roménia	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	Comprimido	Via oral
República Eslovaca	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	Comprimido	Via oral
República Eslovaca	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	Comprimido	Via oral
República Eslovaca	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	Comprimido	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	Comprimido	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	Comprimido	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	Comprimido	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 32 mg	32 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Espanha, S.A. Parque Norte.Edifício Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 4 mg comprimidos	4 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Espanha, S.A. Parque Norte.Edifício Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 8 mg comprimidos	8mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Espanha, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 16 mg comprimidos	16 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Espanha, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 32 mg comprimidos	32 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg comprimidos	4 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 8 mg comprimidos	8 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 16 mg comprimidos	16 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 32 mg comprimidos	32 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 4 mg comprimidos	4 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 8 mg comprimidos	8 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 16 mg comprimidos	16 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 32 mg comprimidos	32 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	2 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	4 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	8mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	16 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	32 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 2 mg	2 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 4 mg	4 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 8 mg	8 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 16 mg	16 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 32 mg	32 mg	Comprimido	Via oral

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO
INFORMATIVO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO ATACAND E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I)

O Atacand contém candesartan cilexetil, um antagonista dos receptores da angiotensina (ARA), indicado para o tratamento da hipertensão essencial em adultos e para o tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda (fracção de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$) como terapêutica adjuvante dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA) ou quando os inibidores da ECA não são tolerados.

Este medicamento foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos RCM, tendo sido iniciado um procedimento de consulta com o objectivo de resolver divergências e harmonizar a Informação sobre o Medicamento (IM) dos medicamentos autorizados a nível nacional na Europa. Com o objectivo de harmonizar a informação, o CHMP teve em conta as IM nacionais, as respostas fornecidas pelo titular da autorização de introdução no mercado (AIM) e os conhecimentos científicos disponíveis.

Foram avaliadas várias áreas de divergência, em particular as secções 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4 do resumo das características do medicamento (RCM). Foram igualmente harmonizadas outras secções.

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

Indicação de hipertensão

A indicação de hipertensão foi aprovada em todos os Estados-Membros (EM). Por conseguinte, o CHMP aprovou a redacção “*Hipertensão essencial*”.

Indicação de insuficiência cardíaca

A indicação de insuficiência cardíaca foi aprovada em todos os EM. No entanto, a indicação aprovada num EM excluía os doentes classificados como classe funcional IV da *New York Heart Association* (NYHA).

O CHMP discutiu o raciocínio que justificava esta exclusão. Com base nos dados disponíveis, incluindo os resultados do programa de estudo CHARM (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*), o qual incluiu doentes classificados como classe funcional II a IV, o Comité concluiu que não existem razões para excluir os doentes classificados como classe IV da NYHA. Foi reconhecido que os dados sobre esta população são limitados. No entanto, a análise do parâmetro de avaliação final principal composto, morte por acontecimento cardiovascular ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca, por subgrupos de classe da NYHA, nos ensaios de fracção de ejeção baixa (*CHARM-Alternative* e *CHARM-Added pooled*, parte do programa CHARM), revelaram Índices de Casualidade (IC) abaixo de 1,0 a favor do candesartan, em comparação com um placebo em todos os subgrupos NYHA.

Além disso, não existiam indicações convincentes de que os resultados para qualquer um dos subgrupos de classe da NYHA fossem muito diferentes dos descritos para a população geral. Além do mais, não existe uma razão biológica óbvia que justifique que os doentes classificados como pertencendo à classe IV da NYHA respondam de forma diferente ao candesartan comparativamente com os outros doentes, por exemplo, com os classificados como pertencendo à classe III da NYHA. O CHMP concluiu que o perfil de benefício-risco também é positivo para os doentes classificados como pertencendo à classe IV da NYHA, tendo decidido não excluir estes doentes, conforme recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC).

As indicações aprovadas foram:

O Atacand está indicado para:

- *Tratamento da hipertensão essencial em adultos.*
- *Tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda (fracção de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$) como terapêutica adjuvante dos inibidores da ECA ou quando os inibidores da ECA não são tolerados.*

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia na hipertensão

A dose inicial recomendada e a dose habitual de manutenção de candesartan é de 8 mg. Na maioria dos EM foi aprovado um regime de dosagem com uma dose máxima até 32 mg. O RCM num EM mencionava a adição de bloqueador dos canais de cálcio (BCC) como estratégia adicional alternativa.

A dose de 32 mg é fundamentada pelos resultados de estudos de doentes hipertensos e por uma análise de resposta à dose recentemente publicada por *Karlson et al 2009*. Os doentes que respondem a doses baixas de candesartan em monoterapia com alguma redução a nível da pressão sanguínea poderão beneficiar ainda mais com a dose total de 32 mg. As normas orientadoras recentes da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) (*Mancia et al 2007*) e do Comité Nacional Conjunto dos EUA (*Joint National Committee - JNC*) VII para o tratamento da hipertensão (*Chobanian et al 2003*) referem que o benefício poderá ser substancial mesmo quando as reduções a nível da pressão sanguínea são pouco significativas e a pressão sanguínea inicial se encontra abaixo do limite que tradicionalmente se utiliza para definir a hipertensão. Isto é também confirmado pela recente meta-análise realizada por *Law et al 2009*, baseada em ensaios aleatorizados.

Alguns estudos apoiam a adição de um BCC como estratégia adicional (*Farsang et al 2001*, *Morgan e Anderson 2002* e *Lindholm et al 2003*). No entanto, não se incluiu na secção 4.2 uma referência a um aumento do efeito anti-hipertensor quando o candesartan cilexetil é combinado com um BCC, como a amlodipina ou a felodipina, tendo-se preferido incluí-la na secção 5.1.

O CHMP considerou que os dados clínicos disponíveis apoiam a dose de candesartan até aos 32 mg para o tratamento da hipertensão. Foi ainda incluída uma referência ao facto de o candesartan poder também ser administrado com outros agentes anti-hipertensores.

As secções sobre a utilização em populações especiais, tais como doentes idosos, doentes com depleção do volume intravascular, doentes com insuficiência renal e hepática e doentes de raça negra foram igualmente harmonizadas.

Nos idosos, o CHMP considerou que não é necessário um ajuste da dose inicial em doentes com idade superior a 75 anos.

Nos doentes com insuficiência hepática, a dose inicial foi alterada de 2 mg para 4 mg. Os resultados de dois estudos clínicos que investigaram o perfil farmacocinético do candesartan em doentes com insuficiência hepática e a publicação de *Hoogkamer et al 1998*, em que se utilizou uma dose inicial de 12 mg, indicam que uma insuficiência hepática ligeira a moderada não tem um efeito relevante sobre a farmacocinética do candesartan, não sendo por conseguinte necessário um ajuste da dose. Esta conclusão foi também confirmada num outro estudo que investigou uma dose inicial ainda mais elevada.

Posologia na insuficiência cardíaca

A posologia para doentes com insuficiência cardíaca era a mesma em todos os EM. A dose inicial de Atacand habitualmente recomendada é de 4 mg uma vez por dia. O ajuste da dose até à dose-alvo de 32 mg uma vez por dia (dose máxima) ou até à dose mais elevada tolerada é efectuado através da duplicação da dose em intervalos de pelo menos 2 semanas.

No que se refere à terapia concomitante, de acordo com as normas orientadoras sobre insuficiência cardíaca da ESC (ESC HF, 2008), o padrão actual para o tratamento de doentes consiste numa dose adequada de um bloqueador beta e um inibidor da ECA. Caso estes agentes não se mostrem eficazes, deve considerar-se a adição de um ARA ou de um diurético poupador de potássio.

Os resultados do programa CHARM revelaram benefícios evidentes no que se refere à mortalidade e morbilidade cardiovascular (CV) de doentes com insuficiência cardíaca tratados com candesartan e medicação concomitante. No entanto, os doentes tratados com candesartan, um inibidor da ECA e um diurético poupador de potássio experimentaram um risco aumentado de hipercaliémia. Os doentes que recebam uma terapêutica combinada deste tipo devem ser sujeitos a uma monitorização cuidadosa e regular. Por conseguinte, o CHMP considerou que, apesar do candesartan poder ser administrado com outros tratamentos para a insuficiência cardíaca (incluindo inibidores da ECA, bloqueadores beta, diuréticos e digitalis, ou uma combinação dos mesmos), a associação de um inibidor da ECA, de um diurético poupador de potássio e candesartan não é recomendada.

Secção 4.3 Contra-indicações

Gravidez e aleitamento

O RCM anterior incluía uma contra-indicação completa relativa a todos os trimestres de gravidez e durante o aleitamento.

No entanto, o relatório do CHMP/PhVWP sobre a utilização de inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA) durante o primeiro trimestre de gravidez (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007) indica que não se justifica uma contra-indicação durante o primeiro trimestre de gravidez; a utilização de ARAII no primeiro trimestre de gravidez não é recomendada.

A utilização de ARAII no segundo e no terceiro trimestres de gravidez está contra-indicada.

O CHMP concordou também com a inclusão de uma contra-indicação em doentes com hipersensibilidade ao candesartan ou qualquer dos seus componentes, bem como em doentes com insuficiência hepática grave e/ou colestase.

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram harmonizadas as advertências relativas a insuficiência renal, terapia concomitante com um inibidor da ECA na insuficiência cardíaca, hemodiálise, estenose da artéria renal, transplante de rim, hipotensão, anestesia e cirurgia, estenose da aorta e da válvula mitral, hiperaldosteronismo primário e hipercaliemia. Em conformidade com o que foi referido em cima, poderá ocorrer hipercaliemia em doentes com insuficiência cardíaca tratados com candesartan. Por conseguinte, a monitorização periódica do potássio sérico é recomendada e a associação de um inibidor da ECA, de um diurético poupador de potássio e candesartan não é recomendada, devendo ser considerada apenas depois de uma cuidadosa avaliação dos benefícios e riscos potenciais.

Secção 4.6 Gravidez e aleitamento

Com base nas informações fornecidas, o CHMP aprovou o texto harmonizado para antagonistas dos receptores da angiotensina II como advertência padrão elaborada pelo Grupo de Trabalho de Farmacovigilância do CHMP para todos os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI): a utilização de ARAII no primeiro trimestre de gravidez não é recomendada; a utilização de ARAII no segundo e no terceiro trimestres de gravidez está contra-indicada.

Secção 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O CHMP notou que, com base na acção farmacológica do medicamento, existe um efeito plausível sobre a capacidade de conduzir. Por conseguinte, esta secção foi harmonizada para reflectir a possibilidade da ocorrência de “tonturas” e “fraqueza/cansaço”.

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

O CHMP considerou que a informação sobre a segurança na hipertensão e na insuficiência cardíaca crónica (ICC) deveria ser apresentada separadamente. Foi incluído um texto adicional que separava os resultados relativos a eventos adversos (EA) do programa CHARM, dado que estes ilustram que os EA são mais frequentes em doentes que receberam outros medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina (RAS). Na subsecção de pós-comercialização, a frequência “muito raros” foi substituída por “desconhecido” dado que, na experiência pós-comercialização, a frequência não pôde ser estimada e em conformidade com a norma orientadora sobre RCM (Setembro de 2009).

Secção 4.9 Sobredosagem

As manifestações sintomáticas de sobredosagem e as recomendações sobre a sua gestão, caso ocorra, foram incluídas nesta secção.

Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Esta secção foi encurtada e harmonizada, tendo em consideração os conhecimentos científicos actuais e em linha com as discussões relativas a outras secções do RCM. Em particular, foram consideradas as actualizações sobre o aumento potencial da dose até aos 32 mg, o efeito anti-hipertensor aumentado quando o candesartan é combinado com outros medicamentos, incluindo hidroclorotiazida e BCC tais como a amlodipina ou a felodipina. A apresentação dos resultados de um estudo sobre hipertensão em doentes idosos foi igualmente harmonizada.

No que se refere à insuficiência cardíaca, foi harmonizada a apresentação dos resultados do programa CHARM.

Outras secções do RCM foram harmonizadas em conformidade.

Folheto informativo e rotulagem

As alterações ao RCM foram tidas em consideração, conforme apropriado, nas alterações ao FI e rotulagem.

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do comité, o CHMP adoptou conjuntos harmonizados de documentos de IM para o Atacand e nomes associados. Em particular, foram harmonizadas as indicações e recomendações posológicas associadas, bem como as contra-indicações e advertências e precauções especiais de utilização.

Com base no exposto em cima, o CHMP considera que o perfil de benefício/risco do Atacand é favorável e que a IM harmonizada pode ser aprovada.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Atacand e nomes associados (ver Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 4 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 16 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Atacand é indicado para o:

- Tratamento da hipertensão essencial em adultos.
- Tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda (fracção de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$) como terapêutica adjuvante aos inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) ou quando os inibidores da ECA não são tolerados (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia na Hipertensão

A dose inicial recomendada e a dose de manutenção usual é de 8 mg uma vez por dia. A maior parte do efeito anti-hipertensivo é atingido no período de 4 semanas. Em alguns doentes cuja pressão arterial não é devidamente controlada, a dose pode ser aumentada para 16 mg uma vez por dia e para um máximo de 32 mg uma vez por dia. A terapêutica deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

Atacand pode também ser administrado com outros agentes anti-hipertensores. A associação da hidroclorotiazida demonstrou ter um efeito anti-hipertensivo aditivo com várias doses de Atacand.

Idosos

Não é necessário um ajuste da dose inicial em doentes idosos.

Doentes com depleção do volume intravascular

Em doentes em risco de hipotensão, pode ser considerada uma dose inicial de 4 mg, nomeadamente nos doentes com possível depleção do volume (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso da função renal

A dose inicial é de 4 mg em doentes com compromisso da função renal, incluindo doentes a fazer hemodiálise. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta. A experiência em doentes com

compromisso da função renal muito grave ou em fase terminal ($Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min}$) é limitada (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso da função hepática

É recomendada uma dose inicial de 4 mg uma vez por dia a doentes com compromisso da função hepática ligeiro a moderado. A dose pode ser ajustada de acordo com a resposta. Atacand é contra-indicado em doentes com compromisso da função hepática grave e/ou colestase (ver secções 4.3 e 5.2).

Doentes de raça negra

O efeito anti-hipertensivo de candesartan é menos pronunciado em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças. Consequentemente, pode ser necessário recorrer com maior frequência, ao aumento da dose de Atacand e à terapêutica concomitante para controlar a pressão arterial em doentes de raça negra, do que nos doentes de outras raças (ver secção 5.1).

Posologia na Insuficiência Cardíaca

A dose inicial recomendada de Atacand é usualmente de 4 mg uma vez por dia. O aumento da dose até à dose alvo de 32 mg uma vez por dia (dose máxima) ou até à dose mais alta tolerada, é efectuado por duplicação da dose a intervalos de pelo menos 2 semanas (ver secção 4.4). A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal, incluindo a monitorização dos níveis séricos de creatinina e potássio.

Atacand pode ser administrado com outro tratamento da insuficiência cardíaca, incluindo inibidores da ECA, bloqueadores-beta, diuréticos e digitálicos ou as associações destes medicamentos. A associação de um inibidor da ECA, um diurético poupador de potássio (por ex. espironolactona) e Atacand não é recomendada e deve ser considerada apenas depois de uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

Populações especiais

Não é necessário um ajuste da dose inicial em doentes idosos ou em doentes com depleção do volume intravascular ou compromisso da função renal ou compromisso da função hepática ligeiro a moderado.

População Pediátrica

A segurança e eficácia de Atacand não foram estabelecidas em crianças com idade compreendida entre o nascimento e 18 anos no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Atacand deve ser administrado uma vez por dia com ou sem alimentos.

A biodisponibilidade de candesartan não é afectada pelos alimentos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao candesartan cilexetil ou a qualquer dos excipientes.

Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4. e 4.6.).

Compromisso hepático grave e/ou colestase.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso da função renal

Tal como com todos os outros agentes que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona, podem ser antecipadas alterações da função renal em doentes susceptíveis tratados com Atacand.

Quando Atacand é utilizado em doentes hipertensos com compromisso da função renal, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. A experiência em doentes com compromisso da função renal muito grave ou em fase terminal é limitada ($Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min}$).

Nestes doentes Atacand deve ser cuidadosamente doseado e acompanhado da monitorização da pressão arterial.

A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir avaliações periódicas da função renal, especialmente em doentes idosos com idade igual ou superior a 75 anos e em doentes com compromisso da função renal. Durante o ajuste da dose de Atacand, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de creatinina e potássio. Os estudos clínicos na insuficiência cardíaca não incluíram doentes com creatinina sérica > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Terapêutica concomitante com um inibidor da ECA na insuficiência cardíaca

O risco de reacções adversas, especialmente compromisso da função renal e hipercaliemia, pode aumentar quando Atacand é utilizado em associação com um inibidor da ECA (ver secção 4.8). Os doentes que estejam a fazer esta terapêutica devem ser regularmente e cuidadosamente monitorizados.

Hemodiálise

Durante a diálise, a pressão arterial pode estar particularmente sensível ao bloqueio dos receptores-AT1, como consequência do volume plasmático reduzido e da activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Assim, Atacand deve ser cuidadosamente doseado e acompanhado de uma cuidadosa monitorização da pressão arterial em doentes a fazer hemodiálise.

Estenose arterial renal

Medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluindo antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAIIs), podem aumentar a ureia sanguínea e a creatinina sérica em doentes com stenose arterial renal bilateral ou stenose da artéria de rim único.

Transplante renal

Não há experiência sobre a administração de Atacand em doentes com transplante renal recente.

Hipotensão

Durante o tratamento com Atacand, pode ocorrer hipotensão em doentes com insuficiência cardíaca. Pode também ocorrer em doentes hipertensos com depleção do volume intravascular, nomeadamente nos que são tratados com doses elevadas de diuréticos. Deve ser tida precaução ao iniciar a terapêutica e a hipovolemia deve ser corrigida atempadamente.

Anestesia e cirurgia

Durante a anestesia e a cirurgia, pode ocorrer hipotensão em doentes tratados com antagonistas da angiotensina II, devido ao bloqueio do sistema renina-angiotensina. Muito raramente, a hipotensão pode ser grave, justificando o uso de soros intravenosos e/ou vasopressores.

Estenose aórtica e da válvula mitral (cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva)

Tal como com todos os outros vasodilatadores, está indicado um cuidado especial nos doentes que sofram de stenose aórtica ou da válvula mitral hemodinamicamente relevantes ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Hiperaldosteronismo primário

Doentes com hiperaldosteronismo primário geralmente não respondem aos medicamentos anti-hipertensores que actuam por inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Assim, não se recomenda o uso de Atacand nesta população.

Hipercaliemia

A utilização concomitante de Atacand com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos que possam aumentar os níveis de potássio (por ex., heparina) pode levar a aumentos do potássio sérico em doentes hipertensos. A monitorização do potássio deve ser realizada quando apropriado.

Nos doentes com insuficiência cardíaca tratados com Atacand pode ocorrer hipercaliemia. Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico. A associação de um inibidor da ECA, um

diurético poupador de potássio (por ex., espironolactona) e Atacand não é recomendada e deve ser considerada apenas depois de uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos.

Geral

Em doentes cujo tónus vascular e a função renal dependem predominantemente da actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ex., doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal), o tratamento com outros medicamentos que afectam este sistema tem sido associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda. Não pode ser excluída a possibilidade de ocorrerem efeitos semelhantes com os ARAIIs. Tal como com qualquer outro agente anti-hipertensor, a descida excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cerebrovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou num acidente vascular cerebral.

O efeito anti-hipertensivo de candesartan pode ser potenciado por outros medicamentos com capacidade de diminuir a pressão arterial, quer quando prescritos como anti-hipertensores quer quando prescritos para outras indicações.

Atacand contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Gravidez

Os ARAIIs não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAIIs seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiem engravidar deve ser alterado para um tratamento anti-hipertensor alternativo, cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os compostos investigados nos estudos de farmacocinética clínica incluem hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (nomeadamente, etinilestradiol/ levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina e enalapril. Não foram identificadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas com estes medicamentos.

A utilização concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos (por ex., heparina) pode aumentar os níveis de potássio. A monitorização do potássio deve ser realizada quando apropriado (ver secção 4.4).

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas do lítio e da toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. Pode ocorrer um efeito semelhante com os ARAIIs. Não se recomenda o uso de candesartan com lítio. Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

Quando os ARAIIs são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (por.ex., inibidores selectivos da COX-2; ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não-selectivos) pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensivo.

Tal como com os inibidores da ECA, o uso concomitante dos ARAIIs e AINEs pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, e um aumento do potássio sérico, principalmente em doentes com função renal diminuída preexistente. A associação deverá ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e posteriormente de uma forma periódica.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

A administração de ARAIs não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4.). A administração de ARAIs está contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4.).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos ARAIs, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAIs seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa.

A exposição à terapêutica com ARAIs durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia) (ver secção 5.3.).

No caso de a exposição a ARAIs ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e do crânio.

Os lactentes cujas mães tenham estado expostas a ARAIs devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Aleitamento

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Atacand durante o aleitamento, a terapêutica com Atacand não é recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente durante o aleitamento de recém-nascidos ou de recém-nascido pré termo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, deverá ter-se em consideração que ocasionalmente podem ocorrer tonturas/vertigens e cansaço durante o tratamento com Atacand.

4.8 Efeitos indesejáveis

Tratamento da Hipertensão

Em estudos clínicos controlados as reacções adversas foram ligeiras e transitórias. A incidência global de acontecimentos adversos não mostrou qualquer associação com a dose ou a idade. A suspensão do tratamento devido a acontecimentos adversos foi semelhante com candesartan cilexetil (3,1%) e com placebo (3,2%).

Na análise de uma amostra de dados de ensaios clínicos de doentes hipertensos, as reacções adversas com candesartan cilexetil foram definidas com base numa incidência de acontecimentos adversos, com candesartan cilexetil, superior a pelo menos 1% em relação à incidência observada com placebo. De acordo com esta definição, as reacções adversas notificadas com mais frequência foram tonturas/vertigens, cefaleias e infecção respiratória.

Na tabela abaixo estão listadas as reacções adversas resultantes de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização.

As frequências usadas nas tabelas ao longo da secção 4.8 são: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); muito raros ($<1/10.000$).

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeito Indesejável
Infecções e infestações	Frequentes	Infecção respiratória
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raros	Leucopenia, neutropenia e agranulocitose
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raros	Hipercaliemia, hiponatremia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas/vertigens, cefaleias
Doenças gastrointestinais	Muito raros	Náuseas
Afecções hepatobiliares	Muito raros	Aumento das enzimas hepáticas, alteração da função hepática ou hepatite.
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito raros	Angioedema, erupção cutânea, urticária, prurido
Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos	Muito raros	Dorsalgia (dor lombo-sagrada), artralgia, mialgia
Doenças renais e urinárias	Muito raros	Compromisso da função renal, incluindo insuficiência renal em doentes susceptíveis (ver secção 4.4)

Resultados laboratoriais

Em geral, não há influências clinicamente importantes de Atacand nos parâmetros laboratoriais de rotina. Tal como para outros inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram observadas pequenas diminuições da hemoglobina. Habitualmente, não é necessário a monitorização de rotina dos parâmetros laboratoriais para doentes a fazer Atacand. No entanto, em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e de creatinina.

Tratamento da Insuficiência Cardíaca

O perfil de experiências adversas de Atacand em doentes com insuficiência cardíaca foi consistente com a farmacologia do fármaco e com o estado de saúde dos doentes. No programa clínico CHARM, comparando Atacand em doses até 32 mg ($n=3.803$) com placebo ($n=3.796$), 21,0% do grupo de candesartan cilexetil e 16,1% do grupo de placebo suspenderam o tratamento devido a acontecimentos adversos. As reacções adversas notificadas com mais frequência foram: hipercaliemia, hipotensão e compromisso da função renal. Estes acontecimentos foram mais frequentes em doentes com idade superior a 70 anos, diabéticos ou doentes tratados com outros medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, em particular um inibidor da ECA e/ou espironolactona.

Na tabela abaixo estão listadas as reacções adversas resultantes de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeito Indesejável
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raros	Leucopenia, neutropenia e agranulocitose
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipercaliemia
	Muito raros	Hiponatremia
Doenças do sistema nervoso	Muito raros	Tonturas, cefaleias
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Muito raros	Náuseas
Afecções hepatobiliares	Muito raros	Aumento das enzimas hepáticas, alteração da função hepática ou hepatite.
Afecções dos tecidos cutâneos e	Muito raros	Angioedema, erupção cutânea, urticária,

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeito Indesejável
subcutâneas		prurido
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos	Muito raros	Dorsalgia (dor lombo-sagrada), artralgia, mialgia
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso da função renal, incluindo insuficiência renal em doentes susceptíveis (ver secção 4.4)

Resultados laboratoriais

Hipercaliemia e compromisso da função renal são frequentes em doentes tratados com Atacand para a indicação de insuficiência cardíaca. Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e de creatinina (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Com base em considerações farmacológicas, é provável que hipotensão sintomática e tonturas sejam as principais manifestações de sobredosagem. Em casos isolados de sobredosagem (até 672 mg de candesartan cilexetil) a recuperação do doente decorreu sem quaisquer problemas.

Tratamento

Se ocorrer hipotensão sintomática, deverá ser instituído tratamento sintomático e proceder-se à monitorização dos sinais vitais. O doente deve ser colocado em decúbito dorsal com as pernas elevadas. Se estas medidas forem insuficientes, deve ser aumentado o volume plasmático administrando uma perfusão, por exemplo, solução salina isotónica. Podem ser administrados medicamentos simpaticomiméticos, se as medidas atrás mencionadas não forem suficientes. O candesartan não é eliminado por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.2 - Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Antagonistas dos receptores da angiotensina; Código ATC: C09CA06

A angiotensina II é a principal hormona vasoactiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona e desempenha um papel na fisiopatologia da hipertensão, insuficiência cardíaca e outras perturbações cardiovasculares. Desempenha ainda um papel na patogénese da hipertrofia e lesão de órgãos alvo. Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II, tais como vasoconstrição, estimulação da aldosterona, regulação da homeostase salina e hídrica e estimulação do desenvolvimento celular, são mediados pelo receptor de tipo 1 (AT₁).

Candesartan cilexetil é um pró-fármaco adequado para administração oral. É rapidamente convertido na substância activa, candesartan, por hidrólise do éster durante a absorção ao nível do tracto gastrointestinal. O candesartan é um ARAII, selectivo para os receptores AT₁, com forte ligação ao receptor e lenta dissociação do mesmo. Não apresenta actividade agonista.

Candesartan não inibe a ECA, que converte a angiotensina I em angiotensina II e degrada a bradiquinina. Não há qualquer efeito sobre a ECA nem potenciação de bradiquinina ou da substância P. Em ensaios clínicos controlados onde o candesartan foi comparado com inibidores da ECA, a incidência de tosse foi menor nos doentes tratados com candesartan cilexetil. O candesartan não se liga a, nem bloqueia, outros receptores hormonais ou canais iónicos reconhecidamente importantes na regulação cardiovascular. O antagonismo dos receptores de angiotensina II (AT₁) resulta em

aumentos, dependentes da dose, dos níveis da renina plasmática e dos níveis da angiotensina I e angiotensina II e numa descida da concentração plasmática de aldosterona.

Hipertensão

Na hipertensão, candesartan provoca uma redução da pressão arterial de longa duração e dependente da dose. A acção anti-hipertensora deve-se à diminuição da resistência sistémica periférica, sem que se verifique um aumento reflexo da frequência cardíaca. Não há indicação de hipotensão de primeira dose, grave ou exagerada, ou de qualquer efeito “rebound” após a suspensão do tratamento.

Após administração de uma dose única de candesartan cilexetil, o início do efeito anti-hipertensivo ocorre geralmente no período de 2 horas. Com o tratamento contínuo, a maior parte da redução da pressão arterial com qualquer dose, é geralmente atingida num período de quatro semanas, mantendo-se com o tratamento de longa duração. De acordo com uma meta-análise, o efeito adicional médio resultante do aumento da dose de 16 mg para 32 mg uma vez por dia foi reduzido. Tendo em consideração a variabilidade inter-individual, pode-se esperar um efeito superior ao médio em alguns doentes. Candesartan cilexetil uma vez por dia proporciona uma redução eficaz e regular da pressão arterial ao longo de 24 horas, registando-se uma pequena diferença entre os efeitos máximos e mínimos no intervalo entre as administrações. O efeito anti-hipertensivo e a tolerabilidade de candesartan e losartan foram comparados em dois estudos clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, num total de 1268 doentes com hipertensão ligeira a moderada. A redução da pressão arterial no vale (sistólica/diastólica) foi de 13,1/10,5 mmHg com candesartan cilexetil 32 mg uma vez por dia e de 10,0/8,7 mmHg com losartan de potássio 100 mg uma vez por dia (a diferença na redução da pressão arterial foi de 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Quando candesartan cilexetil é utilizado em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução aditiva da pressão arterial. Um efeito anti-hipertensivo aumentado é também observado quando candesartan cilexetil é associado a amlodipina ou felodipina.

Os medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona têm um efeito anti-hipertensivo menos pronunciado nos doentes de raça negra (geralmente uma população com renina reduzida) do que nos doentes de outras raças. Esta situação aplica-se também ao candesartan. Num ensaio clínico aberto realizado em 5156 doentes com hipertensão diastólica, a redução da pressão arterial durante o tratamento com candesartan foi significativamente menor em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

O candesartan aumenta o fluxo sanguíneo renal e, ou não tem efeito, ou aumenta a taxa de filtração glomerular, enquanto a resistência vascular renal e a fracção de filtração são reduzidas. Num estudo clínico de 3 meses, realizado em doentes hipertensos com diabetes mellitus tipo 2 e microalbuminúria, o tratamento anti-hipertensivo com candesartan cilexetil diminuiu a excreção urinária de albumina (relação albumina/creatinina, média de 30%, IC 95%, 15-42%). Actualmente, não há dados sobre o efeito de candesartan na progressão para a nefropatia diabética.

Os efeitos de candesartan cilexetil 8-16 mg (dose média 12 mg), uma vez por dia, na morbilidade e mortalidade cardiovasculares foram avaliados num estudo clínico aleatorizado, realizado em 4937 doentes idosos (idade compreendida entre 70-89 anos; 21% com idade igual ou superior a 80 anos), com hipertensão ligeira a moderada, por um período médio de acompanhamento de 3,7 anos (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Os doentes foram tratados com o candesartan cilexetil ou placebo acompanhados de outro tratamento anti-hipertensivo conforme necessário. No grupo de candesartan houve uma redução de 166/90 para 145/80 mmHg na pressão arterial e no grupo de controlo houve uma redução de 167/90 para 149/82 mmHg na pressão arterial. Não há uma diferença estatisticamente significativa no objectivo primário - eventos cardiovasculares major (mortalidade cardiovascular, acidente cardiovascular cerebral não-fatal e enfarte do miocárdio não-fatal). Registaram-se 26,7 eventos por 1000 doentes/ano no grupo tratado com candesartan *versus* 30,0 eventos por 1000 doentes/ano no grupo de controlo (risco relativo 0,89, IC 95% 0,75 a 1,06, $p = 0,19$).

Insuficiência Cardíaca

O tratamento com candesartan cilexetil reduz a mortalidade, reduz as hospitalizações por insuficiência cardíaca e melhora os sintomas em doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda conforme observado no programa *Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM).

Este programa é um estudo controlado com placebo, em dupla ocultação em doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC) de classe funcional II a IV da NYHA e consistiu em três estudos separados: CHARM-Alternative (n = 2028) em doentes com FEVE $\leq 40\%$ não tratados com um inibidor da ECA devido a intolerância (principalmente devido à ocorrência de tosse, 72%); CHARM-Added (n = 2548) em doentes com FEVE $\leq 40\%$ e tratados com um inibidor da ECA e CHARM-Preserved (n = 3023) em doentes com FEVE $> 40\%$. Os doentes submetidos, na linha de base, a uma terapêutica otimizada para a ICC foram distribuídos aleatoriamente para o grupo placebo ou para o grupo candesartan cilexetil (com uma titulação de 4 mg ou 8 mg uma vez por dia até 32 mg uma vez por dia ou à dose máxima tolerada, dose média de 24 mg), sendo acompanhados durante um período médio de 37,7 meses. Decorridos 6 meses de tratamento, 63% dos doentes que ainda se encontravam em tratamento com candesartan cilexetil (89%) eram tratados com a dose alvo de 32 mg.

No CHARM-Alternative, o parâmetro de avaliação final composto de mortalidade cardiovascular ou primeira hospitalização por ICC registou uma redução significativa com candesartan comparativamente ao placebo, taxa de risco, (HR) 0,77 (IC 95%: 0,67 a 0,89, $p < 0,001$). Estes valores correspondem a uma redução do risco relativo de 23%. 33% dos doentes a fazer candesartan (IC 95%: 30,1 a 36,0) e 40% dos doentes no grupo placebo (IC 95%: 37,0 a 43,1) atingiram esteparâmetro - diferença absoluta de 7,0% (IC 95%: 11,2 a 2,8). Catorze doentes necessitaram de tratamento ao longo do estudo, para prevenir a morte de um doente por acidente cardiovascular ou a hospitalização para tratamento de insuficiência cardíaca. O parâmetro de avaliação final composto de mortalidade por todas as causas e primeira hospitalização por ICC registou, também, uma redução significativa com candesartan, HR 0,80, (IC 95%: 0,70 a 0,92, $p = 0,001$). 36,6% dos doentes a fazer candesartan (IC 95%: 33,7 a 39,7) e 42,7% dos doentes do grupo placebo (IC 95%: 39,6 a 45,8) atingiram esteparâmetro - diferença absoluta de 6,0% (IC 95%: 10,3 a 1,8). As componentes mortalidade e morbidade (hospitalização por ICC) destes parâmetros de avaliação final compostos, contribuíram para os efeitos favoráveis de candesartan. O tratamento com candesartan cilexetil conduziu a uma melhoria na classe funcional da NYHA ($p = 0,008$).

No CHARM-Added, o parâmetro de avaliação final composto de mortalidade cardiovascular ou primeira hospitalização por ICC registou uma redução significativa com candesartan em comparação com placebo, HR 0,85, (IC 95%: 0,75 a 0,96, $p = 0,011$). Estes valores correspondem a uma redução do risco relativo de 15%. 37,9% dos doentes a fazer candesartan (IC 95%: 35,2 a 40,6) e 42,3% dos doentes do grupo placebo (IC 95%: 39,6 a 45,1) atingiram esteparâmetro - diferença absoluta de 4,4% (IC 95%: 8,2 a 0,6). Vinte e três doentes necessitaram de tratamento ao longo do estudo, para prevenir, a morte de um doente por acidente cardiovascular ou a hospitalização para tratamento de insuficiência cardíaca. O parâmetro de avaliação final composto de mortalidade por todas as causas ou primeira hospitalização por ICC registou, também, uma redução significativa com candesartan, HR 0,87 (IC 95%: 0,78 a 0,98, $p = 0,021$). 42,2% dos doentes a fazer candesartan (IC 95%: 39,5 a 45,0) e 46,1% dos doentes do grupo placebo (IC 95%: 43,4 a 48,9) atingiram este parâmetro - diferença absoluta de 3,9% (IC 95%: 7,8 a 0,1). As componentes mortalidade e morbidade destes parâmetros de avaliação final compostos, contribuíram para os efeitos favoráveis de candesartan. O tratamento com candesartan cilexetil conduziu a uma melhoria da classe funcional de NYHA ($p = 0,020$).

No CHARM-Preserved, não foi atingida uma redução estatisticamente significativa no parâmetro de avaliação final composto de mortalidade cardiovascular ou primeira hospitalização por ICC, HR 0,89 (IC 95%: 0,77 a 1,03, $p = 0,118$).

A mortalidade por todas as causas não foi estatisticamente significativa quando avaliada isoladamente em cada um dos três estudos CHARM. No entanto, a mortalidade por todas as causas foi também avaliada nas populações agrupadas, CHARM-Alternative e CHARM-Added, HR 0,88 (IC 95%: 0,79 a 0,98, $p = 0,018$) e nos três estudos, HR 0,91 (IC 95%: 0,83 a 1,00, $p = 0,055$).

Os efeitos benéficos de candesartan foram consistentes independentemente da idade, sexo ou medicação concomitante. Candesartan foi também eficaz em doentes tratados em simultâneo com bloqueadores-beta e inibidores da ECA, e o benefício foi obtido independentemente dos doentes serem, ou não, tratados com inibidores da ECA nas doses alvo recomendadas pelas normas orientadoras.

Em doentes com ICC e diminuição da função sistólica ventricular esquerda (fracção de ejeção ventricular esquerda, FEVE $\leq 40\%$), candesartan reduz a resistência vascular sistémica e a pressão capilar pulmonar, aumenta a actividade da renina plasmática e a concentração de angiotensina II, e reduz os níveis de aldosterona.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Após administração oral, candesartan cilexetil é convertido na substância activa candesartan. A biodisponibilidade absoluta de candesartan é de aproximadamente 40%, após a administração de uma solução oral de candesartan cilexetil. A biodisponibilidade relativa da formulação em comprimidos em comparação com a mesma solução oral é de aproximadamente 34%, registando-se uma variabilidade muito reduzida. A biodisponibilidade absoluta estimada do comprimido é, portanto, de 14%. O pico médio da concentração sérica ($C_{\text{máx}}$) é atingido 3-4 horas após a toma do comprimido. As concentrações séricas de candesartan aumentam linearmente com o aumento das doses no intervalo de doses terapêuticas. Não se observaram quaisquer diferenças relacionadas com o género na farmacocinética de candesartan. A área sob a curva da concentração sérica *versus* tempo (AUC) de candesartan não é afectada de forma significativa pelos alimentos.

Candesartan apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas (superior a 99%). O volume de distribuição aparente de candesartan é de 0,1 l/kg.

A biodisponibilidade de candesartan não é afectada pelos alimentos.

Metabolismo e eliminação

Candesartan é eliminado principalmente, sob forma inalterada, por via urinária e biliar e apenas em menor extensão eliminado por metabolismo hepático (CYP2C9). Dados disponíveis de estudos de interacção indicam não haver efeito na CYP2C9 e CYP3A4. Com base nos dados *in vitro*, não é expectável que ocorram interacções *in vivo* com fármacos cujo metabolismo dependa das isoenzimas do citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. A semi-vida terminal de candesartan é cerca de 9 horas. Não se observa acumulação após a administração de doses múltiplas.

A depuração plasmática total de candesartan é cerca de 0,37 ml/min/kg, com uma depuração renal de aproximadamente 0,19 ml/min/kg. A eliminação renal de candesartan ocorre tanto por filtração glomerular como por secreção tubular activa. Após administração de uma dose oral de candesartan cilexetil marcado com ^{14}C , cerca de 26% da dose é excretada na urina sob a forma de candesartan e 7% sob a forma do metabolito inactivo, enquanto aproximadamente 56% da dose é recuperada nas fezes sob a forma de candesartan e 10% sob a forma de metabolito inactivo.

Farmacocinética em populações especiais

Nos idosos (idade superior a 65 anos), a $C_{\text{máx}}$ e AUC de candesartan estão aumentadas em cerca de 50% e 80%, respectivamente, em comparação com os indivíduos jovens. Contudo, a resposta da pressão arterial e a incidência de acontecimentos adversos são semelhantes após a administração de uma mesma dose de Atacand em doentes jovens e idosos (ver secção 4.2).

Em doentes com compromisso da função renal ligeiro a moderado, a $C_{\text{máx}}$ e a AUC de candesartan aumentaram durante a administração repetida em cerca de 50% e 70%, respectivamente, não se

registando alteração do $t_{1/2}$ em comparação com doentes com função renal normal. As alterações correspondentes observadas em doentes com compromisso da função renal grave foram cerca de 50% e 110%, respectivamente. O $t_{1/2}$ terminal de candesartan foi cerca do dobro em doentes com compromisso da função renal grave. A AUC do candesartan em doentes a fazer hemodiálise foi semelhante à dos doentes com compromisso da função renal grave.

Em dois estudos, ambos incluindo doentes com compromisso da função hepática ligeiro a moderado, registou-se um aumento da AUC média de candesartan de aproximadamente 20% num dos estudos e 80% no outro estudo (ver secção 4.2). Não há experiência em doentes com compromisso da função hepática grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não houve evidência de toxicidade sistémica anormal ou de toxicidade nos órgão-alvo com doses clinicamente relevantes. Em estudos pré-clínicos de segurança, doses elevadas de candesartan tiveram efeitos sobre os rins e os parâmetros dos glóbulos vermelhos nos ratinhos, ratos, cães e macacos. Candesartan provocou a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). Candesartan induziu efeitos sobre os rins (tais como, nefrite intersticial, distensão tubular, túbulos basofílicos; concentrações plasmáticas elevadas de ureia e creatinina), os quais podem ser secundários ao efeito hipotensor, dando origem a alterações da perfusão renal. Adicionalmente, o candesartan induziu hiperplasia/hipertrofia das células justaglomerulares. Considerou-se que estas alterações foram causadas pela acção farmacológica de candesartan. Para doses terapêuticas de candesartan no ser humano, a hiperplasia/hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

Foi observada toxicidade fetal numa fase tardia da gravidez (ver secção 4.6).

Os dados de estudos de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo* indicam que candesartan não exerce actividade mutagénica ou clastogénica nas condições de prática clínica.

Não houve evidência de carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

[A ser completado nacionalmente]

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {nome do Estado Membro/Agência}.

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTER/CARTONAGEM PARA FRASCO/RÓTULO PARA FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 4 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 16 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

candesartan cilexetil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Alumínio não destacável, Alumínio destacável

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 4 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 16 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

candesartan cilexetil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Embalagem calendário de blister não destacável (7, 14, 28, 56 e 98 comprimidos)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 4 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 16 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

candesartan cilexetil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Seg, Ter, Qua, Qui, Sex, Sáb, Dom

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 4 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 16 mg comprimidos
Atacand e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

candesartan cilexetil

<Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Atacand e para que é utilizado
2. Antes de tomar Atacand
3. Como tomar Atacand
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Atacand
6. Outras informações

1. O QUE É ATACAND E PARA QUE É UTILIZADO

O nome do seu medicamento é Atacand. A substância activa é o candesartan cilexetil. Este medicamento pertence a um grupo de medicamentos denominados de antagonistas dos receptores da angiotensina II. Actua induzindo o relaxamento e a dilatação dos seus vasos sanguíneos. Esta acção ajuda a diminuir a sua pressão arterial. Este medicamento facilita também a capacidade do seu coração em bombear o sangue para todas as partes do corpo.

Este medicamento é utilizado para:

- Tratar a pressão arterial elevada (hipertensão) em doentes adultos.
- Tratar doentes adultos com insuficiência cardíaca com função muscular cardíaca reduzida em associação com inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) ou quando os inibidores da ECA não podem ser utilizados (os inibidores da ECA são um grupo de medicamentos utilizados para tratar a insuficiência cardíaca).

2. ANTES DE TOMAR ATACAND

Não tome Atacand

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao candesartan cilexetil ou a qualquer outro componente de Atacand (ver secção 6).
- se estiver grávida há mais de 3 meses (também é preferível não tomar Atacand no início da gravidez – ver secção gravidez).
- se tiver doença do fígado grave ou obstrução biliar (um problema relacionado com o fluxo da biliar produzida pela vesícula biliar).

Caso tenha dúvidas sobre se alguma destas situações se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Atacand.

Tome especial cuidado com Atacand

Antes de tomar, ou enquanto estiver a tomar Atacand, informe o seu médico:

- se tiver problemas de coração, fígado ou rins, ou se faz diálise.
- se tiver sido submetido recentemente a transplante renal.
- se tem vômitos, se teve recentemente vômitos graves ou se tiver diarreia.
- se tiver uma doença das glândulas supra-renais denominada Síndrome de Conn (também designada por hiperaldosteronismo primário).
- se tiver pressão arterial baixa.
- se já tiver tido um acidente vascular cerebral.
- deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Atacand não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado se estiver grávida há mais de 3 meses, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o seu bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção gravidez).

O seu médico pode querer observá-lo com mais frequência e realizar mais testes se alguma destas situações se aplicar a si.

Se vai ser submetido a uma cirurgia, informe o seu médico ou dentista que está a tomar Atacand, uma vez que Atacand, em associação com alguns anestésicos, pode causar uma descida da pressão arterial.

Utilização em crianças:

Não há experiência sobre a utilização de Atacand em crianças (com idade inferior a 18 anos). Por conseguinte, Atacand não deve ser administrado a crianças.

Ao tomar Atacand com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Atacand pode afectar o modo de acção de outros medicamentos e alguns medicamentos podem ter um efeito sobre Atacand. Se estiver a utilizar determinados medicamentos, o seu médico pode pedir-lhe que faça análises ao sangue, de vez em quando.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Outros medicamentos para ajudar a reduzir a sua pressão arterial, incluindo bloqueadores-beta, diazóxido e inibidores da ECA, tais como enalapril, captopril, lisinopril ou ramipril.
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), tais como ibuprofeno, naproxeno, diclofenac, celecoxib ou etoricoxib (medicamentos para o alívio da dor e inflamação).
- Ácido acetilsalicílico (se estiver a tomar mais do que 3 g por dia) (medicamento para o alívio da dor e inflamação).
- Suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio (medicamentos para aumentar a quantidade de potássio no seu sangue).
- Heparina (um medicamento para tornar o sangue mais fluído).
- Medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos).
- Lítio (um medicamento para perturbações da saúde mental).

Ao tomar Atacand com alimentos e bebidas (em particular álcool)

- Pode tomar Atacand com ou sem alimentos.
- Se lhe for receitado Atacand, fale com o seu médico antes de beber álcool. O álcool pode causar-lhe tonturas/vertigens ou sensação de desmaio.

Gravidez e aleitamento

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico irá normalmente, aconselhá-la a interromper Atacand antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Atacand. Atacand não está recomendado no início da gravidez e

não deve ser tomado se estiver grávida há mais de 3 meses, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado depois do terceiro mês de gravidez.

Aleitamento

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Atacand não está recomendado em mães que estão a amamentar, e o seu médico poderá indicar-lhe outro tratamento, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas poderão sentir tonturas ou fadiga durante o tratamento com Atacand. Se isto lhe acontecer, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Atacand

Atacand contém lactose, um tipo de açúcar. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento

3. COMO TOMAR ATACAND

Tome Atacand sempre de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. É importante que tome Atacand todos os dias.

Pode tomar Atacand com ou sem alimentos.

Engula o comprimido com água.

Tente tomar o comprimido todos os dias aproximadamente à mesma hora. Isto irá ajudá-lo a lembrar-se de o tomar.

Pressão arterial elevada:

- A dose habitual de Atacand é 8 mg uma vez por dia. O seu médico pode aumentar esta dose até 16 mg uma vez por dia e posteriormente até 32 mg por dia, dependendo da resposta da pressão arterial.
- O médico pode prescrever uma dose inicial mais baixa em certos doentes, tais como doentes com problemas de fígado, problemas renais ou para aqueles que tiverem recentemente perdido líquidos corporais, isto é, através de vômitos ou diarreia ou pela utilização de diuréticos.
- Alguns doentes de raça negra podem ter uma resposta reduzida a este tipo de medicamento, quando administrado como tratamento único, e podem necessitar de uma dose mais elevada.

Insuficiência cardíaca:

- A dose inicial habitual de Atacand é 4 mg uma vez por dia. O seu médico pode aumentar a dose por duplicação da dose em intervalos de pelo menos 2 semanas até 32 g um vez por dia. Atacand pode ser administrado com outro medicamento para a insuficiência cardíaca, cabendo ao seu médico decidir qual o tratamento adequado para si.

Se tomar mais Atacand do que deveria

Se tomou mais Atacand do que o que lhe foi prescrito pelo seu médico, contacte imediatamente um médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Atacand

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Tome a próxima dose de acordo com o habitual.

Se parar de tomar Atacand

A sua pressão arterial pode aumentar novamente se parar de tomar Atacand. Assim, não pare de tomar Atacand sem primeiro falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Atacand pode causar efeitos secundários, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas. É importante que saiba quais são estes efeitos secundários.

Pare de tomar Atacand e consulte imediatamente um médico se tiver alguma das seguintes reacções alérgicas:

- dificuldade em respirar, com ou sem inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta
- inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, o que pode causar dificuldade em engolir
- comichão intensa na pele (com inchaços ou protuberâncias)

Atacand pode causar uma redução do número de glóbulos brancos. A sua resistência à infecção pode estar diminuída e poderá sentir cansaço, sintomas de infecção ou febre. Se isto lhe acontecer informe o seu médico. O seu médico poderá pedir ocasionalmente análises ao sangue para verificar se Atacand tem algum efeito no seu sangue (agranulocitose).

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Frequentes (afecta 1 a 10 utilizadores em cada 100 doentes)

- Tonturas/sensação de cabeça à roda.
- Dor de cabeça.
- Infecção respiratória.
- Pressão arterial baixa, o que pode provocar sensação de desmaio ou tonturas/vertigens.
- Alterações nos resultados das análises ao sangue:
 - Aumento do nível de potássio no seu sangue, especialmente se já tiver problemas renais ou insuficiência cardíaca. Se for grave poderá sentir cansaço, fraqueza, batimento cardíaco irregular ou sensação de formigueiro e picadas de agulhas.
- Efeitos no funcionamento dos seus rins, especialmente se já tiver problemas renais ou insuficiência cardíaca. Em casos muito raros, pode ocorrer insuficiência renal.

Muito raros (afecta menos de 1 utilizador em cada 10.000)

- Inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta.
- Redução do número de glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos. Poderá aperceber-se de uma sensação de fadiga, sintomas de infecção ou febre.
- Erupção cutânea, urticária (erupção da pele com comichão).
- Comichão.
- Dores nas costas, dores nas articulações e dores musculares.
- Alterações no funcionamento do seu fígado, incluindo inflamação do fígado (hepatite). Poderá sentir cansaço, aperceber-se de uma coloração amarela da pele e do branco dos olhos e sintomas semelhantes aos da gripe.
- Náuseas (Enjoo).
- Alterações nos resultados das análises ao sangue:
 - Redução da quantidade de sódio no seu sangue. Se tal for grave, poderá sentir fraqueza, falta de energia ou câibras musculares.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR ATACAND

[A ser completado nacionalmente]

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Atacand após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no “blister” ou frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

- Este medicamento não requer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Atacand

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspecto de Atacand e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Estado-membro	Nome
Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Dinamarca, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Holanda, Hungria, Irlanda, Islândia, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Noruega, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Roménia, Suécia.	Atacand
Itália	Ratacand
Suécia	Racanda

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]