

## **ANEXO I**

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

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Áustria	Atacand plus mite 8 mg/12,5 mg Tabletten	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Áustria	Atacand plus 16 mg/12,5 mg Tabletten	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Áustria	Atacand Plus 32 mg/12,5 mg Tabletten	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Áustria	Atacand Plus 32 mg/25 mg Tabletten	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Takeda Pharma Ges.m.b.H., Seidengasse 33-35, 1070 Wien, Áustria	Blopress Plus 8mg/12.5mg - Tabletten	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Takeda Pharma Ges.m.b.H., Seidengasse 33-35, 1070 Wien, Áustria	Blopress Plus 16mg/12.5mg - Tabletten	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Takeda Pharma Ges.m.b.H., Seidengasse 33-35, 1070 Wien, Áustria	Blopress Plus 32mg/ 12,5mg - Tabletten	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Takeda Pharma Ges.m.b.H., Seidengasse 33-35, 1070 Wien, Áustria	Blopress Plus 32mg/ 25mg - Tabletten	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Bélgica	Atacand Plus	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Bélgica	Atacand Plus	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Bélgica	Atacand Plus	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Bélgica	Atacand Plus	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Chipre	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suécia	Atacand Plus	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
República Checa	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Reino Unido	Atacand Plus 16 + 12.5 mg	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Dinamarca	Atacand Zid 8 mg / 12,5 mg	8 mg / 12.5 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Dinamarca	Atacand Zid 16mg / 12.5 mg	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Dinamarca	Atacand Zid 32 mg / 12.5 mg	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Dinamarca	Atacand Zid 32 mg / 25 mg	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Estónia	AstraZeneca AB, Strängnäs väg 44, S-151 85 Södertälje, Suécia	ATACAND PLUS	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Estónia	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Suécia	ATACAND PLUS	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Estónia	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Suécia	ATACAND PLUS	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlândia	Atacand Plus	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlândia	Atacand Plus	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlândia	Atacand Plus	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlândia	Atacand Plus	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex França	Hytacand 8 mg/12.5 mg comprimé	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex França	Hytacand 16 mg/12.5 mg comprimé	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
França	Laboratoires Takeda, 11-15, quai de Dion Bouton, 92816 Puteaux Cedex, França	CoKenzen 8mg/12,5mg comprimé	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
França	Laboratoires Takeda, 11-15, quai de Dion Bouton, 92816 Puteaux Cedex, França	CoKenzen 16mg/12,5mg comprimé	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Alemanha	Atacand Plus 8/12,5 mg	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Alemanha	Atacand Plus 16/12,5 mg	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Alemanha	Atacand Plus 32/12,5 mg Tabletten	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Alemanha	Atacand Plus forte 32/25 mg Tabletten	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Germany	Takeda Pharma GmbH, Viktoriaallee 3-5, 52066 Aachen, Germany	Blopress 8 mg Plus 12.5 mg tabletten.	8 mg / 12.5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Takeda Pharma GmbH, Viktoriaallee 3-5, 52066 Aachen, Alemanha	Blopress 16 mg Plus12.5 mg tabletten	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Takeda Pharma GmbH, Viktoriaallee 3-5, 52066 Aachen, Alemanha	Blopress 32mg Plus 12,5 mg tabletten	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Takeda Pharma GmbH, Viktoriaallee 3-5, 52066 Aachen, Alemanha	Blopress forte 32 mg Plus 25 mg tabletten	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Grécia	Atacand Plus	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Grécia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Grécia	Atacand Plus	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Grécia	Atacand Plus	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Grécia	Atacand Plus	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Hungria	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungria	Atacand Plus	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund, Dinamarca	Atacand Plus	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund, Dinamarca	Atacand Plus	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund, Dinamarca	Atacand Plus	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, Reino Unido	Atacand Plus 8/12.5 mg	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, Reino Unido	Atacand Plus 16/12.5 mg	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Irlanda	Takeda UK Limited, Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH Reino Unido	Blopress Plus 8 mg/12.5 mg tablets	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Takeda UK Limited, Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH Reino Unido	Blopress Plus 16 mg/12.5 mg tablets	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Takeda UK Limited, Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH Reino Unido.	Blopress Plus 32 mg/12.5 mg tablets	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Takeda UK Limited, Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH Reino Unido	Blopress Plus 32 mg/25 mg tablets	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Itália	AstraZeneca SpA Palazzo Volta-via F Sforza - 20080 Basiglio (MI) - Itália	Ratacand Plus	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Itália	AstraZeneca SpA Palazzo Volta-via F Sforza - 20080 Basiglio (MI) - Itália	Ratacand Plus	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Itália	AstraZeneca SpA Palazzo Volta-via F Sforza - 20080 Basiglio (MI) - Itália	Ratacand Plus	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Itália	AstraZeneca SpA Palazzo Volta-via F Sforza - 20080 Basiglio (MI) - Itália	Ratacand Plus	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A., Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Itália	Blopresid 8/12.5 mg comprese	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A., Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Itália	Blopresid 16/12.5 mg comprese	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A., Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Itália	Blopresid 32mg/12.5 mg comprese	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A., Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Itália	Blopresid 32mg/25 mg comprese	32mg/25mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Bélgica	Atacand Plus	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Bélgica	Atacand Plus	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Bèlgica	Atacand Plus	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Bélgica	Atacand Plus	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holanda	Atacand Plus 8/12,5	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Holanda	Atacand Plus 16/12,5	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Noruega	Atacand Plus Mite	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Noruega	Atacand Plus	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Noruega	Atacand Plus	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Noruega	Atacand Plus	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	Hytacand	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	Hytacand 16 mg	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	Hytacand	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	Hytacand	32 mg / 25 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 / 12,5 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 / 12,5 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 / 12,5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A., Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena, Portugal	Blopress	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Eslováquia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suécia	Atacand Plus 16/12.5 mg	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Eslováquia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suécia	Atacand Plus	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Eslováquia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suécia	Atacand Plus	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Reino Unido	Atacand Plus 16/12.5 mg	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Espanha	Atacand Plus 16 mg/12.5 mg	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Espanha	Atacand Plus 32 mg/12.5 mg	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Espanha	Atacand Plus Forte 32 mg/25 mg	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London,WC2B 4AE, Reino Unido	Blopress Plus 8/12,5mg comprimidos	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Espanha	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Reino Unido	Blopress Plus 16/12,5mg comprimidos	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Reino Unido	Blopress Plus 32 mg/12,5mg comprimidos	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Reino Unido	Blopress Forte 32 mg/25mg comprimidos	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Almirall S.A., Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona, Espanha	Parapres Plus 16 mg/12,5mg comprimidos	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Almirall S.A., Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona, Espanha	Parapres Plus 32mg/12,5mg comprimidos	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Almirall S.A., Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona, Espanha	Parapres Plus Forte 32mg/25mg comprimidos	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Suécia	Atacand Plus	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Suécia	Atacand Plus	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Suécia	Atacand Plus	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Suécia	Atacand Plus	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Suécia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Reino Unido	Blopress Comp	8 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Reino Unido	Blopress Comp	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Reino Unido	Blopress Comp	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Reino Unido	Blopress Comp	32 mg / 25 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Reino Unido	Parapres Comp Forte	16 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Reino Unido	Parapres Comp	32 mg / 12,5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE, Reino Unido	Parapres Comp	32 mg / 25 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 Plus e nomes associados (ver Anexo I)***

O Atacand Plus contém candesartan cilexetil e hidroclorotiazida (HCT). O candesartan cilexetil é um antagonista dos receptores da angiotensina (ARA). A hidroclorotiazida é um diurético, reduz o volume do sangue, o que ajuda a controlar a pressão sanguínea.

#### **Secção 4.1 Indicações terapêuticas**

A redacção aprovada por reconhecimento mútuo indicava *“Hipertensão essencial, na qual a monoterapia com candesartan cilexetil ou hidroclorotiazida não é suficiente.”*

Existiam algumas diferenças a nível dos resumos das características do medicamento (RCM) dos Estados-Membros (EM), relativamente à indicação aprovada: a maioria dos países declarava *“Hipertensão essencial”*, um mencionava a palavra *“arterial”* (omitida na proposta final) e outro ainda incluía a palavra *“adultos”* (tida em consideração na proposta final). Em conformidade com a Norma orientadora relativa ao RCM (2009), dois EM incluíram *“Tratamento da”* seguido pela indicação. Esta redacção foi tida em conta no RCM harmonizado proposto.

O CHMP considerou que o perfil de benefício/risco do candesartan cilexetil/hidroclorotiazida é positivo para a indicação abaixo referida e que a redacção proposta foi fundamentada e está de acordo com a actual Norma orientadora relativa ao RCM:

*“Tratamento da hipertensão essencial, em doentes adultos cuja pressão sanguínea não é controlada de forma óptima com a monoterapia com candesartan cilexetil ou hidroclorotiazida”.*

#### **Secção 4.2 Posologia e modo de administração**

##### *Posologia*

O CHMP teve em conta as seguintes dosagens para Atacand Plus comprimidos, indicadas para utilização por via oral: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg e 32/25 mg.

Os RCM de todos os países relativos ao candesartan/HCT 16/12,5 mg ou dosagens superiores incluíam uma recomendação quanto ao ajuste da dose do candesartan antes da mudança para a associação de dose fixa.

O CHMP introduziu uma frase adicional destinada a realçar a prática preferencial de proceder ao ajuste com componentes separados.

O CHMP sancionou a redacção harmonizada proposta: *“A dose recomendada do Atacand Plus é de um comprimido uma vez por dia. É recomendado o ajuste da dose com os componentes individuais (candesartan cilexetil e hidroclorotiazida). Quando clinicamente adequado, pode ser ponderada uma alteração directa da monoterapia para o Atacand Plus. É recomendado o ajuste da dose do candesartan cilexetil ao mudar da monoterapia com hidroclorotiazida. O Atacand Plus pode ser administrado a doentes cuja pressão sanguínea não está controlada de forma óptima através da monoterapia com candesartan cilexetil ou hidroclorotiazida ou com Atacand Plus em doses mais baixas. A maior parte do efeito anti-hipertensor é, de um modo geral, alcançado no espaço de 4 semanas após o início do tratamento.”*

##### *Populações especiais*

Estes subparágrafos desta secção dos RCM foram revistos em conformidade com a Norma orientadora relativa ao RCM (2009). Foram também harmonizadas as secções relativas à utilização

nos idosos, doentes com depleção do volume intravascular, doentes com insuficiência renal, doentes com insuficiência hepática e população pediátrica.

#### *Modo de administração*

As informações sobre a administração do candesartan/HCT, com ou sem alimentos, previamente situadas na secção 4.5, foram deslocadas para a secção 4.2.

### **Secção 4.3 Contra-indicações**

- Gravidez e aleitamento

Uma contra-indicação completa na gravidez e durante o aleitamento estava previamente incluída na maior parte dos RCM. No entanto, o relatório do CHMP/PhVWP sobre a utilização de inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI) 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.

- Outras contra-indicações

O CHMP também concordou com a inclusão de uma contra-indicação em doentes com hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes, insuficiência renal e hepática grave e/ou colestase, hipocalemia e hipercalemia refractárias e gota.

### **Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Foram harmonizadas as advertências relativas à insuficiência renal, transplantação renal, gravidez, estenose da artéria renal, depleção do volume intravascular, anestesia e cirurgia, insuficiência hepática, estenose da válvula aórtica e mitral, hiperaldosteronismo primário, desequilíbrio dos electrólitos, efeitos metabólicos e endócrinos, fotossensibilidade, gravidez e outros.

### **Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Esta secção foi actualizada com base nas informações disponíveis nos RCM dos EM. Mais especificamente, no que se refere às interacções com diuréticos poupadores de potássio, ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio sérico, outros medicamentos que induzem *torsades de pointes*, AINE, colestipol ou colestiramina, relaxantes músculo-esqueléticos não-despolarizantes, suplementos de cálcio ou vitamina D, bloqueadores beta e diazóxido, agentes anticolinérgicos, amantadina, medicamentos citotóxicos, ingestão de álcool, barbitúricos, anestésicos, medicamentos antidiabéticos, amins pressoras, meios de contraste iodados e ciclosporina, entre outros.

A frase sobre as interacções clínicas significativas foi corrigida em conformidade com o anterior processo de harmonização do Atacand. Além disso, a hidroclorotiazida foi omitida, na medida em que o Atacand Plus contém hidroclorotiazida.

### **Secção 4.6 Gravidez e aleitamento**

Com base nas informações fornecidas, o CHMP sancionou o texto harmonizado para os ARAII enquanto advertência padrão elaborada pelo PhVWP do CHMP para todos os ARAII: 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**

As informações sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas estavam incluídas em todos os países, com uma redacção ligeiramente diferente num RCM. O CHMP sancionou o texto harmonizado, considerando que a redacção proposta é aceitável e está em conformidade com a de RCM de outros ARA ou anti-hipertensores.

## **Secção 4.8 Efeitos indesejáveis**

As breves informações gerais sobre segurança extraídas de estudos clínicos com doses até 16/12,5 mg, incluindo os números relativos a interrupções, eram as mesmas na maioria dos países. O CHMP sancionou estas informações actualizadas propostas pelo Titular da AIM enquanto texto harmonizado: *“Em estudos clínicos controlados com candesartan cilexetil/hidroclorotiazida, as reacções adversas foram ligeiras e transitórias. As interrupções do tratamento devido a eventos adversos foram semelhantes com candesartan cilexetil/hidroclorotiazida (2,3 – 3,3 %) e placebo (2,7 – 4,3 %)”*.

Esta secção foi actualizada de acordo com a Norma orientadora relativa ao RCM (2009), incluindo todas as RAM indicadas na maioria dos países, como o texto harmonizado. A tosse foi acrescentada como uma RAM muito rara na secção 4.8 do RCM, em resultado da avaliação do PSUR para candesartan/HCT.

## **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. Mais especificamente, as actualizações sobre a eficácia clínica em doentes idosos hipertensos, nas quais foram incluídos os resultados de um ensaio em doentes idosos, os efeitos farmacodinâmicos da HCT e a eficácia clínica do candesartan/HCT nos doentes hipertensos foram tidos em conta.

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 o conjunto harmonizado de IM relativa ao Atacand Plus e nomes associados. Em particular, foram harmonizadas a indicação e a recomendação posológica associada, bem como as secções relativas a contra-indicações e gravidez e aleitamento.

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

### ***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 dos resumos 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 Plus 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 Plus e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 16 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg/25 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 Plus é indicado para o:

- Tratamento da hipertensão essencial em doentes adultos cuja pressão arterial não está controlada de forma adequada com candesartan cilexetil ou hidroclorotiazida em monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de Atacand Plus é um comprimido uma vez por dia.

Recomenda-se o ajuste da dose dos componentes individuais (candesartan cilexetil e hidroclorotiazida). Quando clinicamente apropriado a alteração directa de monoterapia para Atacand Plus pode ser considerada. Recomenda-se o ajuste da dose de candesartan cilexetil aquando da mudança do tratamento com hidroclorotiazida em monoterapia. Atacand Plus pode ser administrado em doentes cuja pressão arterial não está controlada de forma adequada com candesartan cilexetil ou hidroclorotiazida em monoterapia ou com doses mais baixas de Atacand Plus.

A maior parte do efeito anti-hipertensivo é habitualmente atingido dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é necessário um ajuste da dose em doentes idosos.

##### *Doentes com depleção do volume intravascular*

Recomenda-se o ajuste da dose de candesartan cilexetil em doentes com risco de hipotensão, nomeadamente doentes com possível depleção do volume (nestes doentes, pode ser considerada uma dose inicial de 4 mg de candesartan cilexetil).

##### *Doentes com compromisso renal*

Nesta população é preferível o uso de diuréticos da ansa ao de tiazidas. Recomenda-se o ajuste da dose de candesartan cilexetil em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (ASC)) antes do tratamento com Atacand Plus (nestes doentes, a dose inicial recomendada do candesartan cilexetil é de 4 mg). Atacand Plus é contra-indicado em doentes com compromisso da função renal grave (depuração da creatinina  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corporal) (ver secção 4.3).

#### *Doentes com compromisso hepático*

Recomenda-se o ajuste da dose de candesartan cilexetil em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado antes do tratamento com Atacand Plus (nestes doentes, a dose inicial recomendada de candesartan cilexetil é de 4 mg).

Atacand Plus é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave e/ou colestase (ver secção 4.3).

#### População Pediátrica

A segurança e eficácia de Atacand Plus não foram estabelecidas em crianças com idade compreendida entre o nascimento e 18 anos. Não há dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via oral.

Atacand Plus pode ser administrado com ou sem alimentos.

A biodisponibilidade de candesartan não é afectada pelos alimentos.

Não há interacção clinicamente significativa entre a hidroclorotiazida e os alimentos.

#### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes ou substâncias activas derivadas da sulfonamida. A hidroclorotiazida é uma substância activa derivada da sulfonamida. Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ASC).

Compromisso hepático grave e/ou colestase.

Hipocaliemia e hipercalcemia refractárias.

Gota.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### *Compromisso renal/transplante renal*

Nesta população é preferível o uso de diuréticos da ansa ao de tiazidas. Quando Atacand Plus é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis de potássio, creatinina e ácido úrico.

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

##### *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 estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria de rim único.

##### *Depleção do volume intravascular*

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume intravascular e/ou de sódio, conforme descrito com outros medicamentos que actuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Assim, não se recomenda o uso de Atacand Plus antes de se corrigir esta situação.

##### *Anestesia e cirurgia*

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

##### *Compromisso hepático*

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com compromisso hepático ou doença hepática progressiva, uma vez que alterações ligeiras do equilíbrio hidro-electrolítico podem conduzir ao coma hepático. Não há experiência clínica com Atacand Plus em doentes com compromisso hepático.

##### *Estenose aórtica e da válvula mitral (cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva)*

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

#### *Hiperaldosteronismo primário*

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

#### *Desequilíbrio electrolítico*

A determinação periódica de electrólitos séricos deve ser realizada, em intervalos apropriados. As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidro-electrolítico (hipercalcemia, hipocaliemia, hiponatremia, hipomagnesemia e alcalose hipoclorémica).

Os diuréticos tiazídicos podem reduzir a excreção urinária do cálcio e podem provocar aumentos intermitentes e ligeiramente elevados das concentrações cálcio sérico. Hipercalcemia marcada pode ser um sinal de hiperparatiroidismo não diagnosticado. As tiazidas devem ser descontinuadas até serem realizados testes da função paratiroideia.

A hidroclorotiazida aumenta, de forma dose-dependente, a excreção urinária de potássio, o que pode resultar em hipocaliemia. Este efeito da hidroclorotiazida parece ser menos evidente quando associada ao candesartan cilexetil. O risco de hipocaliemia pode estar aumentado em doentes com cirrose hepática, em doentes com estimulação da diurese, em doentes com aporte oral de electrólitos inadequado e em doentes que receberam terapêutica concomitante com corticosteróides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

O tratamento com candesartan cilexetil pode causar hipercaliemia, especialmente na presença de insuficiência cardíaca e/ou compromisso renal. O uso concomitante de Atacand Plus e de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos de sal ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio sérico (ex., a heparina sódica), pode levar a aumentos dos níveis de potássio sérico. A monitorização do potássio deve ser realizada quando apropriado. As tiazidas demonstraram aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode conduzir a hipomagnesemia.

#### *Efeitos metabólicos e endócrinos*

O tratamento com um diurético tiazídico pode reduzir a tolerância à glucose. Pode ser necessário o ajuste posológico de medicamentos antidiabéticos, incluindo a insulina. Uma diabetes mellitus latente pode manifestar-se durante a terapêutica com tiazidas. Aumentos nos níveis de colesterol e de triglicéridos foram associados à terapêutica com diuréticos tiazídicos. Nas doses presentes em Atacand Plus, apenas foram observados efeitos mínimos. Os diuréticos tiazídicos aumentam a concentração de ácido úrico sérico e podem precipitar o aparecimento de gota em doentes susceptíveis.

#### *Fotossensibilidade*

Foram notificados casos de reacções de fotossensibilidade durante a utilização de diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrer uma reacção de fotossensibilidade, recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for essencial retomar o tratamento, recomenda-se a protecção das áreas expostas ao sol ou a radiação ultravioleta artificial.

#### *Geral*

Em doentes cujo tónus vascular e 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 incluindo os ARAIIs, tem sido associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda. 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.

Podem ocorrer reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, mas são mais prováveis em doentes com estes antecedentes.

Foram notificados casos de exacerbação ou activação de lúpus eritematoso sistémico com o uso de diuréticos tiazídicos.

O efeito anti-hipertensivo do Atacand Plus pode ser potenciado por outros anti-hipertensivos.

Este medicamento contém lactose, como um excipiente, e doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase 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-hipertensivo alternativo cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando gravidez é diagnosticada, 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 varfarina, digoxina, contraceptivos orais (isto é, etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclámid e nifedipina. Não foram identificadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas nestes estudos.

É previsível que o efeito de depleção de potássio da hidroclorotiazida seja potenciado por outros medicamentos associados à perda de potássio e hipocaliemia (por ex., outros diuréticos caluréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados do ácido salicílico, esteróides, ACTH).

O uso concomitante de Atacand Plus e de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio sérico (ex., a heparina sódica) pode levar a aumentos dos níveis de potássio sérico. A monitorização do potássio deve ser realizada quando apropriado (ver secção 4.4).

A hipocaliemia e hipomagnesemia induzidas pelos diuréticos predis põem a ocorrência de efeitos cardiotoxícos dos glicosídeos digitálicos e anti-arrítmicos. Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis de potássio sérico quando Atacand Plus é administrado com estes medicamentos e com os seguintes medicamentos que possam induzir torsades de pointes:

- Antiarrítmicos da Classe Ia (ex., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos da Classe III(ex., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Alguns antipsicóticos (ex., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Outros (ex., bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina iv, halofantrina, cetanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloracina, terfenadina, vincamina iv)

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas do lítio e da toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) ou hidroclorotiazida. Foi também reportado um efeito semelhante com os ARAIIs. Não se recomenda o uso de candesartan e hidroclorotiazida com lítio. Caso a associação seja necessária, recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

Quando os ARAIIs são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (isto é, 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 de ARAIIs pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, e a um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com função renal diminuída preexistente. A associação deve 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.

O efeito diurético, natriurético e anti-hipertensivo da hidroclorotiazida é atenuado pelos AINEs.

A absorção da hidroclorotiazida é reduzida pelo colestipol ou pela colestiramina.

O efeito dos relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (ex., tubocuranina) pode ser potenciado pela hidroclorotiazida.

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos de cálcio devido à diminuição da sua excreção. Se tiverem que ser prescritos suplementos de cálcio ou de Vitamina D, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de cálcio e o respectivo ajuste posológico.

O efeito hiperglicemiante dos beta-bloqueantes e do diazóxido pode ser potenciado pelas tiazidas.

Os agentes anticolinérgicos (ex., atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos, reduzindo a motilidade gastrointestinal e a velocidade de esvaziamento gástrico.

As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina.

As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (ex., ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielosupressores.

A hipotensão postural pode ser agravada pela ingestão simultânea de álcool, barbitúricos ou anestésicos.

O tratamento com um diurético tiazídico pode reduzir a tolerância à glucose. Pode ser necessário o ajuste posológico de medicamentos antidiabéticos, incluindo a insulina. A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional associada à hidroclorotiazida.

A hidroclorotiazida pode causar uma diminuição da resposta arterial às aminas vasopressoras (ex., adrenalina), embora não seja suficiente para excluir um efeito vasopressor.

A hidroclorotiazida pode aumentar o risco de insuficiência renal aguda, especialmente com doses elevadas de meios de contraste iodados.

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações associadas à gota.

O tratamento concomitante com baclofeno, amifostina, antidepressivos tricíclicos ou neurolépticos podem provocar exacerbação do efeito anti-hipertensivo e podem induzir hipotensão.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

*Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII):*

A administração de ARAIIs não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAIIs 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 ARAIIs, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAIIs 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 ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa.

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

No caso de a exposição a ARAIIs 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 ARAIIs devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

##### Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos realizados em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada para edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem um efeito benéfico no decurso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada para hipertensão essencial em mulheres grávidas excepto em situações raras em que não se pode utilizar outro tratamento.

#### Aleitamento

##### *Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAIIIs):*

Devido a não existir informação disponível relativa à utilização de Atacand Plus durante a amamentação, Atacand Plus não está recomendado durante a amamentação sendo preferíveis terapêuticas alternativas com perfil de segurança melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos e recém-nascidos pré-termo.

#### Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é excretada no leite materno em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas que originam diurese intensa podem inibir a produção de leite. A utilização de Atacand Plus durante a amamentação não está recomendada.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas, deve-se ter em consideração que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento com Atacand Plus.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Em estudos clínicos controlados com candesartan cilexetil/hidroclorotiazida as reacções adversas foram ligeiras e transitórias. A suspensão do tratamento devido a acontecimentos adversos foi semelhante com candesartan cilexetil/hidroclorotiazida (2,3-3.3%) e placebo (2,7-4,3%).

Em estudos clínicos com candesartan cilexetil/hidroclorotiazida, as reacções adversas estiveram limitadas às que foram notificadas previamente para candesartan cilexetil e/ou hidroclorotiazida.

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

As frequências usadas nas tabelas ao longo da secção 4.8 são: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), muito raros

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeito Indesejável</b>
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	Muitos raros	Hipercaliemia, hiponatremia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas/vertigens, cefaleias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito raros	Tosse
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, artralgia, mialgia
Doenças renais e urinárias	Muito raros	Compromisso renal, incluindo insuficiência renal em doentes susceptíveis (ver secção 4.4)

Na tabela abaixo estão listadas as reacções adversas com hidroclorotiazida em monoterapia, geralmente com doses de 25 mg ou superiores.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeito Indesejável
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Leucopenia, neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, depressão da medula óssea, anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reacções anafilácticas
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hiperglicemia, hiperuricemia, desequilíbrio electrolítico (incluindo hiponatremia e hipocaliemia)
Perturbações do foro psiquiátrico	Raros	Alterações do sono, depressão, cansaço
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Sensação de cabeça vazia, vertigens
	Raros	Parestesia
Afecções oculares	Raros	Visão turva transitória
Cardiopatias	Raros	Arritmias cardíacas
Vasculopatias	Pouco frequentes	Hipotensão postural
	Raros	Angeíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raros	Dificuldades respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Anorexia, perda de apetite, irritação gástrica, diarreia, obstipação
	Raros	Pancreatite
Afecções hepatobiliares	Raros	Icterícia (icterícia colestática intrahepática)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea, urticária, reacções da fotossensibilidade
	Raros	Necrólise epidérmica tóxica, reacções de tipo lúpus eritematoso cutâneo, reactivação de lúpus eritematoso cutâneo
Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos	Raros	Espasmo muscular
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Glicosúria
	Raros	Disfunção renal e nefrite intersticial
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fraqueza
	Raros	Febre
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumentos do colesterol e triglicéridos
	Raros	Aumentos da BUN e creatinina sérica

#### 4.9 Sobredosagem

##### *Sintomas*

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

A principal manifestação de uma sobredosagem com hidroclorotiazida é a perda aguda de líquidos e electrólitos. Podem ser também observados sintomas como tonturas, hipotensão, sede, taquicardia, arritmias ventriculares, sedação/diminuição do estado de consciência e câibras musculares.

##### *Tratamento*

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Atacand Plus. Sugere-se, contudo, as seguintes medidas em caso de sobredosagem.

Quando indicado, deve-se considerar indução do vômito ou lavagem gástrica. 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-se por perfusão uma solução salina isotónica. Os níveis séricos de electrólitos e o equilíbrio ácido-base devem ser controlados e, se necessário, corrigidos. Podem ser administrados medicamentos simpaticomiméticos, se as medidas atrás mencionadas não forem insuficientes.

O candesartan não é removido por hemodiálise. Desconhece-se em que medida a hidroclorotiazida é removida 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: C09DA06.

A angiotensina II é a principal hormona vasoactiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona e desempenha um papel na fisiopatologia da hipertensão e de outras perturbações cardiovasculares. Desempenha ainda um papel na patogénese da hipertrofia dos órgãos 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 (AT<sub>1</sub>).

Candesartan cilexetil é um pró-fármaco que 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 AT<sub>1</sub>, com forte ligação ao receptor e lenta dissociação do mesmo. Não apresenta actividade agonista.

O candesartan não influencia a ECA nem quaisquer outros sistemas enzimáticos geralmente associados ao uso de inibidores da ECA. Uma vez que não há efeito sobre a degradação das quininas, nem sobre o metabolismo de outras substâncias, como a substância P, é improvável que os ARAII estejam associados à ocorrência de tosse. Em ensaios clínicos controlados onde o candesartan cilexetil 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 das hormonas ou canais iónicos reconhecidamente importantes na regulação cardiovascular. O antagonismo dos receptores AT<sub>1</sub> resulta em aumentos, dependentes da dose, dos níveis de renina plasmática, dos níveis da angiotensina I e angiotensina II e numa descida da concentração plasmática de aldosterona.

Os efeitos de candesartan cilexetil 8-16 mg (dose média de 12 mg), uma vez por dia, na morbidade 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 candesartan 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 doente/ano no grupo do candesartan *versus* 30,0 eventos por 1000 doente/ano no grupo de controlo (risco relativo 0,89, para IC 95% 0,75 a 1,06, p=0,19).

A hidroclorotiazida inibe a reabsorção activa do sódio, principalmente nos túbulos renais distais, e promove a excreção de sódio, cloro e água. A excreção renal de potássio e magnésio aumenta de uma forma dose-dependente, enquanto que, o cálcio é reabsorvido em maior grau. A hidroclorotiazida diminui o volume plasmático e líquido extracelular e reduz o débito cardíaco e a pressão arterial. Durante a terapêutica a longo prazo, a redução da resistência periférica contribui para a redução da pressão arterial.

Estudos clínicos de grandes dimensões demonstraram que o tratamento a longo prazo com hidroclorotiazida reduz o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular.

O candesartan e a hidroclorotiazida apresentam efeitos anti-hipertensivos aditivos.

Em doentes hipertensos, Atacand Plus provoca uma redução da pressão arterial de longa duração e dependente da dose, sem que se verifique um aumento reflexo da frequência cardíaca. Não há indicação de hipotensão de primeira dose, grave ou exagerada ou de qualquer um efeito "rebound" após a suspensão do tratamento. Após administração de uma dose única de Atacand Plus, 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 é atingida no período de quatro semanas, mantendo-se com o tratamento de longa duração. Atacand Plus uma vez por dia proporciona uma redução eficaz e regular da pressão arterial ao longo de 24 horas, registando-se pequenas diferenças entre os efeitos máximos e mínimos no intervalo entre as administrações. Num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, uma vez por dia, reduziu a pressão arterial de forma mais significativa e controlou um número significativamente maior de doentes, do que a associação losartan/hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg uma vez por dia. Em estudos aleatorizados, em dupla ocultação, a incidência de acontecimentos adversos, em especial de tosse, foi menor durante o tratamento com Atacand Plus do que durante o tratamento com associações de inibidores da ECA e hidroclorotiazida.

Em dois estudos clínicos (aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, de grupos paralelos), incluindo 275 e 1524 doentes randomizados, respectivamente, as associações de candesartan cilexetil/hidroclorotiazida 32 mg/12,5 mg e 32 mg/25 mg resultaram numa redução da pressão arterial de 22/15 mmHg e 21/14 mmHg, respectivamente, e foram significativamente mais eficazes do que os respectivos monocomponentes.

Num estudo clínico, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupo paralelo, incluindo 1975 doentes randomizados, não optimamente controlados com 32 mg de candesartan cilexetil, uma vez ao dia, a adição de 12,5 mg ou 25 mg de hidroclorotiazida resultou em reduções adicionais da pressão arterial. A associação candesartan cilexetil/hidroclorotiazida 32 mg/25 mg foi significativamente mais eficaz do que a associação candesartan cilexetil/hidroclorotiazida 32 mg/12,5 mg, e a média global das reduções da pressão arterial foi de 16/10 mmHg e 13/9 mmHg, respectivamente.

Candesartan cilexetil/hidroclorotiazida tem uma eficácia semelhante nos doentes, independentemente da idade ou sexo.

Actualmente não há dados sobre o uso de candesartan cilexetil/hidroclorotiazida em doentes com doença renal/nefropatia, redução da função ventricular esquerda/insuficiência cardíaca congestiva e pós-enfarte do miocárdio.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de candesartan cilexetil e hidroclorotiazida não tem efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de qualquer um dos medicamentos.

### Absorção e distribuição

#### *Candesartan cilexetil*

Após a 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 de candesartan cilexetil, em comparação com a mesma solução oral é de aproximadamente 34%, registando uma variabilidade muito reduzida. O pico médio da concentração sérica ( $C_{máx}$ ) 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 sexo 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.

#### *Hidroclorotiazida*

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida ao nível do tracto gastrointestinal com uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 70%. A ingestão concomitante de alimentos aumenta a absorção em cerca de 15%. A biodisponibilidade pode diminuir em doentes com insuficiência cardíaca e edema marcado.

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

#### Metabolismo e eliminação

##### *Candesartan cilexetil*

O candesartan é eliminado principalmente, sob a forma inalterada, por via urinária e biliar e apenas em menor extensão por metabolismo hepático (CYP2C9). Dados disponíveis de estudos de interacção indicam não haver efeito sobre na CYP2C9 e CYP3A4. Com base nos dados *in vitro*, não é expectável que ocorram interacções *in vivo* com medicamentos cujo metabolismo dependa das isoenzimas do citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. A semi-vida terminal ( $t_{1/2}$ ) do candesartan é cerca de 9 horas. Não se observa acumulação após administração de doses múltiplas. A semi-vida de candesartan permanece inalterada (cerca de 9 horas) após a administração de candesartan cilexetil em associação com a hidroclorotiazida. Não se observa acumulação adicional de candesartan após administração de doses repetidas da associação em comparação com a monoterapia.

A depuração plasmática total do 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 a administração de uma dose oral de candesartan cilexetil marcado com  $^{14}\text{C}$ , cerca de 26% da dose é excretada na urina sob a forma de candesartan e 7% sob a forma de um metabolito inactivo, enquanto que cerca de 56% da dose é recuperada nas fezes sob a forma de candesartan e 10% sob a forma de metabolito inactivo.

##### *Hidroclorotiazida*

A hidroclorotiazida não é metabolizada e é excretada, quase totalmente, na forma inalterada, por filtração glomerular e secreção tubular activa. A  $t_{1/2}$  terminal da hidroclorotiazida é de aproximadamente 8 horas. Cerca de 70% de uma dose oral é eliminada na urina no período de 48 horas. A semi-vida da hidroclorotiazida mantém-se inalterada (cerca de 8 horas) após a administração de hidroclorotiazida em associação com candesartan cilexetil. Não se observa acumulação adicional da hidroclorotiazida após administração de doses repetidas da associação em comparação com a monoterapia.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### *Candesartan cilexetil*

Nos indivíduos 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 Plus a doentes jovens e idosos (ver secção 4.2).

Em doentes com compromisso da função renal ligeiro a moderado, a  $C_{\text{máx}}$  e AUC do candesartan aumentaram durante a administração repetida em cerca de 50% e 70%, respectivamente, não se registando alteração da  $t_{1/2}$  em comparação com os doentes com função renal normal. As alterações correspondentes observadas em doentes com compromisso da função renal grave foram cerca de 50% e 110%, respectivamente. A  $t_{1/2}$  terminal de candesartan foi cerca do dobro em doentes com compromisso da renal grave. A farmacocinética 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 existe experiência em doentes com compromisso da função hepática grave.

##### *Hidroclorotiazida*

A  $t_{1/2}$  terminal da hidroclorotiazida é prolongado em doentes com compromisso da função renal.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não se observaram novos dados toxicológicos qualitativos com a associação em comparação com o que foi observado com cada um dos componentes. 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 uma redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). Candesartan induziu efeitos sobre os rins (tais como, regeneração, dilatação e basofilia nos túbulos; concentrações plasmáticas elevadas de ureia e creatinina), os quais podem ser secundários ao efeito hipotensor, dando origem a alterações da perfusão renal. A adição de hidroclorotiazida potencia a nefrotoxicidade do candesartan.

Adicionalmente, o candesartan induziu hiperplasia/hipertrofia das células justaglomerulares. Considerou-se que estas alterações foram causadas pela acção farmacológica de candesartan e parecem não ter qualquer relevância clínica.

Foi observada fetotoxicidade fetal numa fase tardia da gravidez com candesartan. A adição de hidroclorotiazida não afectou, significativamente o resultado dos estudos sobre o desenvolvimento fetal nos ratos, ratinhos ou coelhos (ver secção 4.6).

Candesartan e hidroclorotiazida mostram actividade genotóxica em concentrações/doses muito elevadas. Os dados de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* indicam que, provavelmente, candesartan e hidroclorotiazida não exercem, actividade mutagénica ou clastogénica nas condições de prática clínica.

Não houve evidência de carcinogenicidade com qualquer dos compostos.

## **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**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - 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 Plus e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 16 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg/25 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

candesartan cilexetil/hidroclorotiazida

**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 Plus e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 16 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg/25 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

candesartan cilexetil/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 16 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg/25 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

candesartan cilexetil/hidroclorotiazida

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Seg, Ter, Qua, Qui, Sex, Sáb, Dom

***FOLHETO INFORMATIVO***

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 16 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg/12,5 mg comprimidos  
Atacand Plus e nomes associados (ver Anexo I) 32 mg/25 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

candesartan cilexetil/hidroclorotiazida

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

## 1. O QUE É ATACAND PLUS E PARA QUE É UTILIZADO

O nome do seu medicamento é Atacand Plus. Este medicamento é utilizado para tratar a pressão arterial elevada (hipertensão) em doentes adultos. Este medicamento contém duas substâncias activas: o candesartan cilexetil e a hidroclorotiazida. As duas substâncias actuam em conjunto para reduzir a sua pressão arterial.

- O candesartan cilexetil 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.
- A hidroclorotiazida pertence a um grupo de medicamentos denominados de diuréticos. Ajuda o seu corpo a eliminar água e sais, como o sódio, na urina. Esta acção ajuda a diminuir a sua pressão arterial.

O seu médico pode prescrever Atacand Plus quando o tratamento com candesartan cilexetil ou hidroclorotiazida, isoladamente, não controlou de forma adequada a sua pressão arterial.

## 2. ANTES DE TOMAR ATACAND PLUS

### Não tome Atacand Plus se:

- tem alergia (hipersensibilidade) ao candesartan cilexetil ou à hidroclorotiazida ou a qualquer outro componente de Atacand Plus (ver secção 6).
- é alérgico a medicamentos derivados das sulfonamidas. Caso tenha dúvidas sobre se esta situação se aplica a si, fale com o seu médico.
- estiver grávida há mais de 3 meses (também é preferível não tomar Atacand Plus no início da gravidez – ver secção Gravidez).
- tem problemas renais graves.
- tem doença do fígado grave ou obstrução biliar (um problema relacionado com o fluxo/drenagem da biliar produzida pela vesícula biliar).
- tem continuamente valores baixos de potássio no seu sangue
- tem continuamente valores elevados de cálcio no seu sangue.
- alguma vez teve gota.

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

### Tome especial cuidado com Atacand Plus

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

- se for diabético.
- se tiver problemas de coração, fígado ou rins.
- se tiver sido submetido recentemente a um transplante renal
- se tem vômitos, se teve recentemente vômitos graves ou se tiver diarreia.
- se tiver uma doença da glândula adrenal denominada Síndrome de Conn (também designada por hiperaldosteronismo primário).
- se já tiver tido uma doença chamada Lúpus Eritematoso Sistémico (LES).
- se tiver pressão arterial baixa.
- se já tiver tido um acidente vascular cerebral
- se já tiver tido alergia ou asma
- deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Atacand Plus 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 Plus, uma vez que Atacand Plus, em associação com alguns anestésicos, pode causar uma descida da pressão arterial.

Atacand Plus pode aumentar a sensibilidade da pele ao sol.

Utilização em crianças

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

#### **Ao tomar Atacand Plus 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 Plus pode afectar o modo de acção de outros medicamentos e alguns medicamentos podem ter um efeito sobre Atacand Plus. 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 reduzir a pressão arterial, incluindo bloqueadores-beta, diazóxido e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (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).
- Cálcio ou suplementos de vitamina D.
- Medicamentos para reduzir o seu colesterol, tais como colestipol ou colestiramina.
- Medicamentos para a diabetes (comprimidos ou insulina).
- Medicamentos para controlar o batimento cardíaco (agentes antiarrítmicos), tais como digoxina e bloqueadores-beta.
- Medicamentos que podem ser afectados pelos níveis sanguíneos de potássio.
- Heparina (um medicamento que reduz a tendência do sangue para coagular).
- Medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos).
- Laxantes.
- Penicilina (um antibiótico).
- Anfotericina (para tratamento de infecções fúngicas).
- Lítio (um medicamento para perturbações da saúde mental).
- Esteróides como a prednisolona.
- Hormona produzida pela glândula pituitária (ACTH).
- Medicamentos para tratar cancro.
- Amantadina (para o tratamento da doença de Parkinson ou para infecções graves provocadas por vírus).
- Barbitúricos (um tipo de sedativo também para tratar epilepsia).
- Carbenoxolona (para tratamento da doença esofágica ou úlceras orais).
- Agentes anticolinérgicos tais como atropina e biperideno.

- Ciclosporina, um medicamento utilizado nos transplantes de órgão para evitar a rejeição dos órgãos.
- Outros medicamentos que podem causar o aumento do efeito antihipertensivo tais como baclofeno (um medicamento para o alívio de espasmos), amifostina (utilizado no tratamento do cancro) e alguns medicamentos antipsicóticos.

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

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

#### **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 Plus antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Atacand Plus. Atacand Plus 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 Plus 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 Plus. Se isto lhe acontecer, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

#### **Informações importantes sobre alguns componentes de Atacand Plus**

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

### **3. COMO TOMAR ATACAND PLUS**

Tome Atacand Plus sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. É importante que continue a tomar Atacand Plus todos os dias. A dose habitual é um comprimido de Atacand Plus uma vez por dia.

Engula o comprimido com água.

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

#### **Se tomar mais Atacand Plus do que deveria**

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

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Atacand Plus**

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

#### **Se parar de tomar Atacand Plus**

A sua pressão arterial pode aumentar novamente se parar de tomar Atacand Plus. Assim, não pare de tomar Atacand Plus 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 Plus pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. É importante que saiba quais são os efeitos secundários. Alguns dos efeitos secundários são provocados pelo candesartan cilexetil e outros são provocados pela hidroclorotiazida.

**Pare de tomar Atacand Plus 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 Plus 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 Plus tem algum efeito no seu sangue (agranulocitose).

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

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

- Alterações nos resultados das análises ao sangue:
  - Redução da quantidade de sódio no seu sangue. Se esta redução for significativa, poderá sentir fraqueza, falta de energia ou câibras musculares.
  - Um aumento ou uma redução da quantidade de potássio no seu sangue, especialmente se já tiver problemas renais ou insuficiência cardíaca. Se esta alteração for significativa poderá sentir cansaço, fraqueza, batimento cardíaco irregular ou sensação de formigueiro e picadas de agulhas.
  - Níveis elevados de colesterol, açúcar ou ácido úrico no seu sangue.
- Açúcar na sua urina.
- Tonturas/ sensação de cabeça à roda ou fraqueza.
- Dor de cabeça.
- Infecção respiratória.

**Pouco frequentes (afecta menos de 1 utilizador em cada 100)**

- Pressão arterial baixa. O que pode provocar tonturas ou sensação de desmaio.
- Perda de apetite, diarreia, prisão de ventre, distúrbio ou irritação do estômago.
- Erupção cutânea, urticária (erupção da pele com comichão), erupção provocada por sensibilidade à luz solar.

**Raros (afecta menos de 1 utilizador em cada 1.000)**

- Icterícia (coloração amarela da pele e do branco dos seus olhos). Se isto lhe acontecer fale imediatamente com o seu médico.
- Efeitos no funcionamento dos seus rins, particularmente se já tiver problemas renais ou insuficiência cardíaca.
- Dificuldade em adormecer, depressão, agitação.
- Formigueiro ou comichão nas pernas ou braços.
- Visão turva durante um curto período de tempo.
- Batimento cardíaco anormal.
- Dificuldades em respirar (incluindo inflamação dos pulmões e líquido nos pulmões).
- Temperatura elevada (febre).
- Inflamação do pâncreas, o que provoca uma dor de estômago moderada a grave.
- Câibras musculares.
- Danificação dos vasos sanguíneos que provoca o aparecimento de pontos vermelhos ou roxos na pele.
- Redução de glóbulos vermelhos ou brancos, ou das plaquetas. Poderá aperceber-se de uma sensação de fadiga, sintomas de infecção, febre ou aparecimento de nódoas negras.
- Uma erupção cutânea grave, que se desenvolve rapidamente, com o aparecimento de bolhas e descamação da pele e possível aparecimento de bolhas na boca.
- Agravamento de reacções de tipo lúpus eritematoso existentes ou aparecimento de reacções cutâneas não habituais.

**Muito raros (afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000)**

- Inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta.
- 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 de sintomas de gripe.
- Tosse.
- Náuseas.

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 PLUS

[A ser completado nacionalmente]

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não utilize Atacand Plus após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no blister ou frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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 Plus

[A ser completado nacionalmente]

### Qual o aspecto de Atacand Plus 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:

Nome	Estado-membro
Atacand Plus	Alemanha, Áustria, Bélgica, Chipre, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Estónia, Finlândia, Grécia, Holanda, Hungria, Irlanda, Islândia, Luxemburgo, Noruega, República Checa, Suécia
Hytacand	França, Portugal
Atacand Zid	Dinamarca
Ratacand Plus	Itália

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

[A ser completado nacionalmente]