I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

candesartana cilexetila + hidroclorotiazida comprimidos 16 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 16 mg + 12,5 mg contém:

candesartana cilexetila.....16 mg

hidroclorotiazida.....12,5 mg

excipientes q.s.p. .....1 comprimido
(lactose monoidratada, amido, povidona, carragenina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** é indicada para o tratamento da hipertensão arterial, quando a monoterapia não é suficientemente eficaz.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No estudo SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly – Estudo em Cognição e Prognóstico em Idosos), os efeitos do tratamento anti-hipertensivo com candesartana cilexetila na morbidade e mortalidade cardiovascular, função cognitiva e na qualidade de vida foram avaliados em 4.937 pacientes idosos (70 – 89 anos) com hipertensão (Pressão Arterial Sistólica (PAS) 160-179 mmHg e/ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) 90-99 mmHg). A tabela a seguir mostra os resultados do estudo para o desfecho primário (eventos cardiovasculares (CV) importantes) e seus componentes. Ambos os regimes de tratamento reduziram eficazmente a pressão arterial sistólica e diastólica e foram geralmente bem tolerados. A função cognitiva e a qualidade de vida foram mantidas de maneira apropriada em ambos os braços do tratamento.

	Nº de pacientes que manifestaram um evento CV pela primeira vez			
	candesartana cilexetila* (N=2.477)	**Controle* (N=2.460)**	**Risco relativo (IC 95%)**	**Valor de p**
Eventos CV importantes	242	268	0,89 (0,75-1,06)	0,19
- Mortalidade CV	145	152	0,95 (0,75-1,19)	0,63
- AVC não fatal	68	93	0,72 (0,53-0,99)	0,04
- Infarto do miocárdio não-fatal	54	47	1,14 (0,77-1,68)	0,52

*Qualquer tratamento anti-hipertensivo prévio foi padronizado para hidroclorotiazida 12,5 mg, uma vez ao dia, antes da randomização. Outro tratamento anti-hipertensivo foi adicionado à medicação do estudo duplo-cego (candesartana cilexetila 8-16 mg ou placebo correspondente, uma vez ao dia) se a PAS se mantivesse ≥

160 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg. Tal tratamento adicional foi administrado em 49% e 66% dos pacientes nos grupos de candesartana cilexetila e do grupo controle, respectivamente.

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

Em um estudo duplo-cego randomizado, candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 16/12,5 mg, uma vez ao dia, reduziu a pressão arterial e controlou um maior número de pacientes de maneira mais significativa do que uma combinação fixa semelhante contendo losartana 50 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg. Nos estudos duplo-cegos, randomizados, a incidência de eventos adversos, especialmente tosse, foi menor durante o tratamento com candesartana cilexetila + hidroclorotiazida do que durante o tratamento com associações de inibidores da ECA e hidroclorotiazida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A angiotensina II é o hormônio vasoativo primário do sistema renina-angiotensina-aldosterona e exerce um papel significantena fisiopatologia da hipertensão e outros distúrbios cardiovasculares. Também exerce um importante papel na patogênese de hipertrofia de órgãos e lesões de órgãos alvo. Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II, como a vasoconstrição, estimulação da aldosterona, regulação da homeostase hidroeletrolítica e a estimulação do crescimento celular, são mediados via receptor tipo 1 (AT1).

A candesartana cilexetila é um pró-fármaco, sendo rapidamente convertido ao fármaco ativo, candesartana, por hidrólise de éster, durante a absorção no trato gastrointestinal. A candesartana é um antagonista do receptor da angiotensina II, seletivo para receptores AT1, com forte ligação e lenta dissociação dos mesmos. Não tem atividade agonista.

A candesartana não inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA) ou outros sistemas enzimáticos normalmente associados ao uso de inibidores da ECA. Uma vez que não há efeitos na degradação de cininas, ou no metabolismo de outras substâncias, como a substância P, é improvável que os antagonistas dos receptores da angiotensina II sejam associados com tosse. Em estudos clínicos controlados, que compararam a candesartana cilexetila com inibidores da ECA, a incidência de tosse foi menor nos pacientes que receberam candesartana cilexetila. A candesartana não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons conhecidos por serem importantes na regulação cardiovascular. O antagonismo dos receptores AT1 resulta em aumento relacionado à dosedos níveis plasmáticos de renina, angiotensina I e angiotensina II, e em uma diminuição na concentração plasmática de aldosterona.

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

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

Em pacientes hipertensos, **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** causa uma redução eficaz e prolongada da pressão arterial, sem refletir um aumento na frequência cardíaca. Não há indícios de hipotensão grave ou exagerada com a primeira dose, ou de efeito rebote após a interrupção do tratamento.
candesartana cilexetila + hidroclorotiazida é igualmente eficaz nos pacientes, independentemente da idade e do sexo

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção e distribuição

- candesartana cilexetila

Após a administração oral, a candesartana cilexetila é convertida para o fármaco ativo candesartana. A biodisponibilidade absoluta da candesartana é de aproximadamente 40% após uma solução oral de candesartana cilexetila. A biodisponibilidade relativa dos comprimidos de candesartana cilexetila, em comparação com a mesma solução oral é de aproximadamente 34%, com variabilidade muito pequena. A média do pico de concentração plasmática (Cmax) ocorre entre 3-4 horas após a ingestão do comprimido. A concentração sérica da candesartana aumenta linearmente com o aumento das doses na faixa de doses terapêuticas. Não foram observadas diferenças relacionadas ao sexo na farmacocinética da candesartana. A área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) da candesartana não é significativamente afetada por alimento.

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

- hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal com biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 70%. A ingestão concomitante de alimento aumenta a absorção em aproximadamente 15%.

A biodisponibilidade pode diminuir em pacientes com insuficiência cardíaca e edema pronunciado.

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

- Metabolismo e eliminação

- candesartana cilexetila

A candesartana é principalmente eliminada inalterada pela via urinária e bile e apenas uma pequena parte é eliminada por metabolismo hepático (CYP2C9). Os estudos de interação disponíveis não indicam efeito em CYP2C9 e CYP3A4.

Com base em dados in vitro, não seria esperada qualquer interação in vivo com fármacos cujo metabolismo é dependente das isoenzimas do citocromo P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. A meia-vida (t½) de eliminação da candesartana é de aproximadamente 9 horas. Não há acúmulo após a administração de doses múltiplas. A meia vida da candesartana permanece inalterada (aproximadamente 9 h) após a administração de candesartana cilexetila em combinação com hidroclorotiazida. Há um aumento leve clinicamente insignificante na AUC e na Cmax da candesartana quando administrada juntamente com hidroclorotiazida. Não ocorre acúmulo de candesartana após repetidas doses da combinação comparado à monoterapia.
A depuração plasmática total da candesartana é de cerca de 0,37 mL/min/kg, com uma depuração renal de cerca de 0,19 mL/min/kg. A eliminação renal da candesartana ocorre por filtração glomerular e por secreção tubular ativa. Seguindo uma dose oral de candesartana cilexetila marcada com 14C, aproximadamente 26% da dose é excretada na urina como candesartana, e 7% como metabólito inativo, enquanto aproximadamente 56% da dose é recuperada nas fezes como candesartana e 10% como metabólito inativo.

- hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida não é metabolizada e é excretada quase que completamente como fármaco inalterado por filtração glomerular e por secreção tubular ativa. A meia-vida (t½) de eliminação da hidroclorotiazida é de aproximadamente 8 horas. Aproximadamente 70% de uma dose oral é eliminada na urina dentro de 48 horas. A meia vida da hidroclorotiazida permanece inalterada (aproximadamente 8 h) após a administração de hidroclorotiazida em combinação com candesartana cilexetila. Não ocorre acúmulo de hidroclorotiazida após repetidas doses da combinação comparado à monoterapia.

- Farmacocinética em populações especiais

- candesartana cilexetila

Em idosos (acima de 65 anos), a Cmax e a AUC da candesartana são aumentadas em aproximadamente 50% e 80%, respectivamente, em comparação com indivíduos jovens. Entretanto, a resposta da pressão sanguínea e a incidência dos eventos adversos são semelhantes após a administração de uma dose de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** em pacientes jovens e idosos (ver item "Posologia e Modo de Usar").

Em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada, a Cmax e a AUC da candesartana aumentaram com doses repetidas em aproximadamente 50% e 70%, respectivamente, mas a t½ de eliminação não foi alterada, em comparação com pacientes com a função renal normal. As alterações correspondentes nos pacientes com insuficiência renal grave foram cerca de 50% e 110%, respectivamente. A t½ de eliminação da candesartana foi aproximadamente o dobrou nos pacientes com insuficiência renal grave. A farmacocinética em pacientes que fazem hemodiálise foi similar àquela dos pacientes com insuficiência renal grave.

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

- hidroclorotiazida
A t½ de eliminação de hidroclorotiazida é prolongada em pacientes com insuficiência renal.

Dados de segurança pré-clínica

Em diversos estudos pré-clínicos conduzidos em várias espécies, foram observados efeitos farmacológicos exagerados esperados de ambos componentes. O rim é o principal órgão alvo. A adição de hidroclorotiazida causou uma leve potencialização da nefrotoxicidade vista com candesartana sozinha, entretanto, sem qualquer novo achado qualitativo. Estudos com candesartana cilexetila, em animais, demonstraram atraso fetal e lesões renais em neonatos. Acredita-se que o mecanismo seja farmacologicamente mediado por efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

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

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

Tempo estimado para início da ação terapêutica

Após a administração de uma única dose de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**, o início do efeito anti-hipertensivo geralmente ocorre dentro de 2 horas. Com o tratamento contínuo, a redução máxima da pressão sanguínea é atingida dentro de 4 semanas e é mantida durante o tratamento prolongado.

A **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**, administrada uma vez ao dia, promove uma efetiva e suave redução da pressão sanguínea por 24 horas, com pequena diferença entre os efeitos máximo e mínimo durante os intervalos de dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** é contraindicada nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à candesartana cilexetila, à hidroclorotiazida, a qualquer fármaco derivado das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é derivada das sulfonamidas) ou a qualquer componente da fórmula de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**;

- Gravidez e lactação (ver item Advertências e Precauções).

- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m2 de superfície corpórea);

- Insuficiência hepática grave e/ou colestase;

- Gota;

- Pacientes com diabetes mellitus (tipo I ou II) ou insuficiência renal moderada a grave (TGF < 60mL/min/1,73m2) e que fazem uso de medicamentos contendo alisquireno.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Existem evidências de que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina II ou alisquirenos aumentam o risco de hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo falência renal aguda). Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina através do uso combinado de candesartana cilexetila + hidroclorotiazida com um inibidor da ECA ou alisquireno não é, portanto, recomendado (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Se o bloqueio duplo for considerado necessário, o tratamento só deve ocorrer sob supervisão de um especialista e deve haver um acompanhamento de perto frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial

Inibidores da ECA e bloqueadores de receptores de angiotensina II não devem ser usados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

O uso de candesartana cilexetila com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus (tipo I ou II) ou insuficiência renal moderada a grave (TGF < 60mL/min/1,73m^2) (ver item Contraindicações).

Estenose da artéria renal

Outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, como por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), podem aumentar a taxa de uréia no sangue e a creatinina sérica em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de um único rim. Um efeito similar pode ser previsto com os antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Depleção do volume intravascular

Em pacientes com depleção de volume intravascular e/ou de sódio pode ocorrer hipotensão sintomática, como descrito para outros agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Portanto, o uso de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** não é recomendado até que esta condição esteja corrigida.

Anestesia e cirurgia

Pode ocorrer hipotensão durante anestesia e cirurgia em pacientes tratados com antagonistas da angiotensina II devido ao bloqueio do sistema renina-angiotensina. Muito raramente, esta hipotensão pode ser grave e necessitar do uso de fluídos intravenosos e/ou de vasopressores.

Insuficiência renal

Como acontecem com outros agentes que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona, alterações na função renal podem ser antecipadas em pacientes suscetíveis tratados com **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**.

Câncer de pele do tipo não-melanoma

Foi reportado em dois estudos epidemiológicos de caso-controle, baseados no Registro Nacional de Câncer Dinamarquês, uma potencial associação de câncer de pele do tipo não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular) com aumento da exposição a doses cumulativas de hidroclorotiazida. As ações fotossensibilizantes da hidroclorotiazida podem atuar como um possível mecanismo para o câncer de pele do tipo não-melanoma, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida.

Os pacientes em tratamento com hidroclorotiazida devem ser informados da associação de câncer de pele do tipo não-melanoma com o uso de hidroclorotiazida e aconselhados a verificar regularmente a sua pele para quaisquer novas lesões e prontamente relatar qualquer lesão cutânea suspeita. Possíveis medidas preventivas, como a limitação da exposição à luz solar e aos raios UV e proteção adequada quando exposto à luz solar, devem ser aconselhadas aos pacientes a fim de minimizar o risco de câncer de pele. Lesões cutâneas suspeitas devem ser prontamente examinadas potencialmente incluindo exames histológicos de biópsias. O uso de hidroclorotiazida também pode precisar ser reconsiderado em pacientes com histórico de câncer de pele do tipo não-melanoma.

Transplante renal

Existem evidências clínicas limitadas sobre o uso de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** em pacientes que sofreram transplante renal.

Estenose das válvulas mitral e aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

Desequilíbrio eletrolítico

Como para todos os pacientes submetidos à terapia de diuréticos, deve ser realizada a determinação periódica de eletrólitos séricos em intervalos adequados.
Tiazidas, incluindo hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidroeletrolítico (hipercalcemia, hipocalemia, hiponatremia, hipomagnesemia e alcalose hipoclorêmica).
A hidroclorotiazida aumenta a excreção de potássio pela urina de maneira dose-dependente, o que pode resultar em hipocalemia. Este efeito da hidroclorotiazida parece ser menos evidente quando combinada com candesartana cilexetila
Com base na experiência com o uso de outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso concomitante de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** com inibidores da ECA, alisquireno, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que podem aumentar os níveis séricos de potássio (como por exemplo, heparina, cotrimoxazol), pode levar a aumentos do potássio sérico.

Efeitos endócrinos e no metabolismo

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

Geral

Nos pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema reninaangiotensina- aldosterona (como pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou com doença renal de base, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado com hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda. Como com qualquer agente anti-hipertensivo, a queda excessiva da pressão sanguínea em pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença cerebrovascular aterosclerótica pode resultar em um infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O efeito de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas não foi estudado, mas baseado nas propriedades farmacodinâmicas de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**, é improvável que o mesmo afete esta capacidade. É preciso verificar a reação ao medicamento antes de dirigir ou operar máquinas, porque, ocasionalmente, podem ocorrer tontura ou fadiga durante o tratamento de hipertensão.

Uso na gravidez e lactação

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

- Uso na gravidez

O uso de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** é contraindicado durante a gravidez.
Pacientes recebendo **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** devem estar cientes de que, antes de considerar a possibilidade de engravidar, deve-se discutir as opções adequadas para o tratamento com o médico. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** deve ser interrompido imediatamente e, se for o caso, terapia alternativa deve ser iniciada.
Quando usados durante a gravidez, os fármacos que agem diretamente no sistema renina angiotensina podem causar lesão e morte fetal e neonatal. A exposição à terapia com antagonistas dos receptores de angiotensia II é conhecida por induzir fetotoxicidade humana (redução da função renal, oligoâmnios, retardamento na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão e hipercalemia) (ver item Dados de segurança pré-clínica).
Existem experiências limitadas sobre o uso de hidroclorotiazida durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a placenta. Com base no mecanismo farmacológico de ação da hidroclorotiazida, o uso durante a gravidez pode comprometer a perfusão feto-placenta e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios do balanço eletrolítico e trombocitopenia.

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

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém lactose (75,85 mg/comprimidos de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** 16/12,5 mg), portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância a lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina II ou alsquireno está associado com uma frequência mais alta de eventos adversos como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo falência renal aguda) comparado ao uso de um agente isolado que atue no sistema renina- angiotensina-aldosterona.

As substâncias que foram investigadas com candesartana cilexetila em estudos de farmacocinética clínica incluem: hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida e nifedipino. Não foram identificadas interações farmacocinéticas de significância clínica nesses estudos.

A biodisponibilidade da candesartana não é afetada por alimentos.

O efeito anti-hipertensivo de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** pode ser aumentado por outros anti-hipertensivos.

Pode-se esperar que o efeito depletor de potássio da hidroclorotiazida seja potencializado por outros fármacos associados com perda de potássio e hipocalemia (ex.: outros diuréticos caliuréticos, laxativos, anfotericina, carbenoxolona, derivados do ácido salicílico).
Hipocalemia e hipomagnesemia induzidas por diurético predispõem aos efeitos cardiotóxicos potenciais de glicosídeos digitálicos e antiarrítmicos. É recomendada monitoração periódica de potássio sérico quando **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** é administrado com estes medicamentos.

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

O efeito anti-hipertensivo de antagonistas dos receptores de angiotensina II, incluindo o **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**, pode ser atenuado por antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) como os inibidores seletivos de COX-2 e ácido acetilsalicílico.

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

O efeito diurético, natriurético e anti-hipertensivo da hidroclorotiazida é reduzido por AINEs.

A absorção da hidroclorotiazida é reduzida por colestipol ou colestiramina.

Tiazidas podem aumentar a capacidade de resposta aos relaxantes despolarizantes do músculo esquelético (como por exemplo, a tubocurarina).

O tratamento com um diurético tiazídico pode prejudicar a tolerância à glicose. A necessidade de outros medicamentos antidiabéticos, incluindo a insulina, em pacientes diabéticos pode aumentar, diminuir, ou permanecer inalterada.

Tiazidas podem diminuir a capacidade de resposta à noradrenalina arterial, mas não o suficiente para impedir a eficácia de agentes ou fármacos que aumentam a pressão sanguínea para uso terapêutico.

Hipocalemia pode ser desenvolvida durante o uso concomitante de esteróides ou hormônio adrenocorticotrófico

(ACTH).

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos de cálcio devido à diminuição da excreção. Se houver a necessidade de prescrição de suplementos de cálcio ou de vitamina D, os níveis séricos de cálcio devem ser monitorados e a dose ajustada em conformidade.

O efeito hiperglicêmico do diazóxido pode ser aumentado pelas tiazidas.
As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina.

As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (como por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

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

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

Não há interação clinicamente significativa entre a hidroclorotiazida e alimentos.

Exames laboratoriais

Em geral, não foram detectadas influências clinicamente importantes de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** nas variáveis de rotina de laboratório. Foram relatados aumentos de ácido úrico sérico, glicose sanguínea e de ALT sérica (TGP – transaminase glutâmico-pirúvica) como eventos adversos numa frequência um pouco maior com **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** (taxas brutas de 1,1%, 1,0% e 0,9%, respectivamente) do que com o placebo (0,4%, 0,2% e 0%, respectivamente). Pequena redução de hemoglobina e aumento na AST sérica (TGO – transaminase glutâmico oxalacética) foi observada em pacientes isolados tratados com **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** Foram observados aumento de creatinina, de uréia ou potássio e diminuição de sódio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** deve ser conservada em temperatura ambiente (15ºC a 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** são apresentados da seguinte maneira:

- comprimido levemente alaranjado (damasco), sarapintado, oval, biconvexo, vincado em ambos os lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** é de 1 comprimido uma vez ao dia, por via oral, com ou sem a ingestão de alimentos. O efeito anti-hipertensivo máximo é normalmente atingido dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

Uso em idosos: não há recomendações especiais para o uso de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida**.

Uso em pacientes com insuficiência renal: uma titulação de dose é recomendada em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina 30-80 mL/min/1,73 m2 de superfície corpórea).
candesartana cilexetila + hidroclorotiazida não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m2 de superfície corpórea).

Uso em pacientes com insuficiência hepática: recomenda-se uma titulação de dose em pacientes com doença hepática crônica de leve a moderada.
candesartana cilexetila + hidroclorotiazida não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave e/ou colestase.

Uso em crianças: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do uso de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** em crianças. Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida** não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose no horário habitual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados realizados com doses variadas de candesartana cilexetila/hidroclorotiazida (candesartana cilexetila até 32 mg e hidroclorotiazida até 25 mg) os eventos adversos foram moderados, transitórios e comparáveis ao do placebo. A incidência total de eventos adversos não mostrou associação com idade ou sexo.

As suspensões do tratamento em decorrência de eventos adversos com candesartana cilexetila/hidroclorotiazida (2,3% - 3,3%) e placebo (2,7% - 4,3%) foram semelhantes.

candesartana cilexetila

Na experiência pós-comercialização de candesartana cilexetila, as seguintes reações adversas foram relatadas:

Reações comuns (>1/100 e <1/10): hipotensão; hipercalemia; insuficiência renal; aumentos nos nívies de creatinina, uréia e potássio.

Reações muito raras (<1/10.000): leucopenia, neutropenia, agranulocitose, hiponatremia, tontura, tosse, aumento das enzimas hepáticas, função hepática anormal ou hepatite, angioedema, rash cutâneo, urticária e prurido, dor lombar e insuficiência renal, incluindo falência renal em pacientes suscetíveis (ver item Advertências e Precauções).

hidroclorotiazida

As seguintes reações adversas foram relatadas com a monoterapia com hidroclorotiazida, geralmente com doses de 25 mg ou mais. As frequências utilizadas são:

Incomuns (>1/1000 e <1/100): fotossensibilidade.

Reações raras (<1/1.000)**:** leucopenia, neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, reações anafiláticas, vasculite necrotizante, distúrbios respiratórios (incluindo pneumonite e edema pulmonar), pancreatite, icterícia (intra-hepática colestática), necrólise epidérmica tóxica, disfunção renal e nefrite intersticial.

Frequencia desconhecida: miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado, lúpus sistêmico eritematoso, lúpus cutâneo eritematoso, câncer de pele do tipo não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm**, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

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

Controle

Não há informações específicas disponíveis para o tratamento de superdosagem com **candesartana cilexetila + hidroclorotiazida.** Entretanto, as medidas a seguir são sugeridas em caso de superdosagem:

Quando indicado, indução de vômito ou lavagem gástrica devem ser consideradas. Se ocorrer hipotensão sintomática, deve-se instituir tratamento sintomático e monitorar os sinais vitais. O paciente deve ser colocado na posição supina, com as pernas elevadas. Se isto não for suficiente, o volume plasmático deve ser aumentado por infusão de solução salina isotônica. Eletrólitos séricos e equilíbrio ácido-base devem ser checados e corrigidos, se necessário. Medicamentos simpatomiméticos podem ser administrados se as medidas mencionadas acima não forem suficientes.
A candesartana não pode ser removida por hemodiálise. Não se sabe em qual extensão a hidroclorotiazida pode ser removida por hemodiálise.

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

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0529
Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/12/2018.

Fabricado por:
Lek Pharmaceuticals d.d.
Ljubljana - Eslovênia

Embalado por:
Lek Pharmaceuticals d.d.
Lendava - Eslovênia

Registrado, Importado e Embalado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

SANDOZ A Novartis Division