



Blopress[®]
candesartana cilexetila
comprimidos
8 mg e 16 mg

ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.

**BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

BLOPRESS®
candesartana cilexetila

APRESENTAÇÕES

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) comprimidos de:
8 mg: embalagem com 30 comprimidos.
16 mg: embalagem com 30 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****Composição**

Cada comprimido de 8 mg contém:

candesartana cilexetila..... 8 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido hiprolose, macrogol, carmelose cálcica, estearato de magnésio e corante amarelo FD&C nº 6.

Cada comprimido de 16 mg contém:

candesartana cilexetila..... 16 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, hiprolose, macrogol, carmelose cálcica e estearato de magnésio.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) é destinado ao tratamento da hipertensão arterial leve, moderada e grave como monoterapia ou em combinação com outras medicações anti-hipertensivas, como os diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida) e os antagonistas de cálcio (cloridrato de verapamil, nifedipino, anlodipino).

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) também é destinado ao tratamento da insuficiência cardíaca. A terapia com candesartana reduz a mortalidade e a hospitalização devido à insuficiência cardíaca e melhora os sintomas relacionados à doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Hipertensão**

O estudo SCOPE ("The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly") foi um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, grupo paralelo (maioria tiazídicos), incluiu 4.964 pacientes idosos com hipertensão leve a moderada cujo objetivo foi avaliar se a candesartana acarretava redução nos eventos cardiovasculares, declínio cognitivo e demência. Os autores evidenciaram que



em idosos a terapia com candesartana é um pouco mais efetiva que o controle. Ambas as medicações foram bem toleradas.¹

Um braço do estudo SCOPE (“The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly”) avaliou se candesartana pode reduzir o risco de acidente vascular cerebral em pacientes idosos com hipertensos. O tratamento com candesartana resultou em uma redução significativa RR 42% no curso, em comparação com outros anti-hipertensivos, apesar da pouca diferença na redução da pressão arterial².

Estudo duplo-cego comparou o efeito da candesartana versus losartana em pacientes hipertensos ambulatoriais (n=268). Os pacientes foram randomizados para ingerir 8 mg de candesartana ou 50 mg de losartana ou placebo durante um período de 4 semanas mesmo com dose perdida. Os autores concluíram que a redução da pressão arterial com candesartana é dose dependente. Além disso, a candesartana é superior à losartana na redução da PA sistólica e diastólica em pacientes hipertensos ambulatoriais no dia de uma dose perdida.³

Outro estudo multicêntrico, randomizado, controlado avaliou a ação da candesartana na homeostase da glicose e perfil lipídico sérico em leve hipertensos comparado com placebo (n=78) com diabetes tipo II, os efeitos da candesartana (n=83) versus placebo. Os autores evidenciaram que em pacientes com hipertensão leve e diabetes tipo II, a administração de candesartana, dose 8-16 mg por 12 semanas, não afeta a homeostase da glicose e lipídios. A pressão arterial foi controlada na maioria dos pacientes e a terapia foi bem tolerada.⁴

Insuficiência cardíaca

No estudo AIMS foi investigada a eficácia e segurança de candesartana cilexetila adicionada ao tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) na prática diária. O estudo AIMS foi um estudo aberto, multicêntrico que avaliou 414 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II/III) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor ou igual a 40% e níveis plasmáticos de peptídeo natriurético cerebral maiores que 200 pg/mL. Os pacientes foram tratados com a terapia padrão incluindo pelo menos um inibidor da enzima conversora da angiotensina em adição a outra droga para o tratamento do ICC; 91% dos pacientes receberam beta-bloqueadores. O “*endpoint*” primário dos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético cerebral foram significativamente reduzidos para 25% na 22ª semana (de 394 para 295 pg/mL, $P < 0,0001$ versus placebo).

Dos pacientes tratados com beta-bloqueadores, 37% obtiveram melhora com relação a classe NYHA II/I na 22ª semana ($P < 0,0001$) e 53,5% dos pacientes na classe NYHA III obtiveram melhora para NYHA II/I na 22ª semana ($n = 232$, $P < 0,0001$).

Em conclusão, candesartana em adição ao tratamento padrão na prática diária, proporcionou um bom risco/benefício aos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.⁵

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A; SCOPE Study Group, et al. “The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization”: J Hypertens. 2004, 22(8):1605-12.
2. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A, et al. “Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)”. J Am Coll Cardiol. 2004, 15;44(6):1175-80.



3. Lacourcière Y, Asmar R, et al. "For the Candesartan/Losartan study investigators A Comparison of the Efficacy and Duration of Action of Candesartan Cilexetil and Losartan as Assessed by Clinic and Ambulatory Blood Pressure After a Missed Dose, in Truly Hypertensive Patients A Placebo-Controlled, Forced Titration Study". Am J Hypertens 1999;12:1181-1187.
4. Trenkwalder P, Dahl K, Lehtovirta M, Mulder H, et al. "Antihypertensive treatment with candesartan cilexetil does not affect glucose homeostasis or serum lipid profile in patients with mild hypertension and type II diabetes". Blood Press. 1998, 7(3):170-5.
5. Mitrovic V, Appel KF, Proskynitopoulos N, Dereli S, Hamm CW, et al. "Effects of candesartan cilexetil add-on treatment in congestive heart failure outpatients in daily practice": Clin Res Cardiol. 2009; 98 (6): 379-89.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Candesartana é antagonista do receptor da angiotensina II, seletivo para receptores AT₁ e não apresenta atividade agonista. É um fármaco rapidamente hidrolisado durante absorção no trato gastrointestinal em candesartana, substância ativa.

Farmacodinâmica

A angiotensina II é o hormônio vasoativo primário do sistema renina-angiotensina-aldosterona e exerce um significativo papel na fisiopatologia da hipertensão, insuficiência cardíaca e de outras alterações cardiovasculares. É importante também na patogênese de hipertrofia ou dano de órgãos alvo. Os maiores efeitos fisiológicos da angiotensina II, como a vasoconstrição, o estímulo da aldosterona, a regulação do sódio, a homeostase da água e o estímulo do crescimento celular, são mediados via receptor do tipo 1 (AT₁).

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) é uma pró-droga adequada para uso oral, sendo rapidamente convertida à droga ativa candesartana, por hidrólise, durante a absorção no trato gastrointestinal. Candesartana cilexetila é antagonista do receptor da angiotensina II, seletiva para receptores AT₁, com forte ligação e fraca dissociação do receptor. Não apresenta atividade agonista. Candesartana cilexetila não inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA), que converte angiotensina I para angiotensina II e degrada bradicinina. Uma vez que não tem efeito sobre a ECA e não potencializa a bradicinina ou substância P, os antagonistas dos receptores da angiotensina II parecem não estar associados com ocorrência de tosse. Isso tem sido confirmado através de estudos clínicos controlados com candesartana cilexetila. Candesartana cilexetila não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais, ou canais de íons conhecidos por serem importantes na regulação cardiovascular. O antagonismo dos receptores da angiotensina II (AT₁) resulta em um aumento dose-relacionado dos níveis plasmáticos de renina, de angiotensina I, de angiotensina II e diminuição da concentração de aldosterona no plasma.

Hipertensão arterial

Na hipertensão arterial, candesartana cilexetila causa uma redução prolongada e dose-dependente da pressão arterial. A ação anti-hipertensiva é devido à diminuição da resistência vascular periférica, sem aumento reflexo da frequência cardíaca. Não há dados que indiquem hipotensão grave com a primeira dose ou efeito rebote após a interrupção do tratamento. Após a administração da dose única de candesartana cilexetila, o início do efeito anti-hipertensivo geralmente ocorre dentro de duas horas. Com o tratamento contínuo, a redução máxima da pressão arterial geralmente é atingida dentro de 4 semanas, sendo sustentada durante o tratamento prolongado.



Candesartana cilexetila comprimidos uma vez ao dia promove a redução efetiva e gradativa da pressão sanguínea durante as 24 horas com uma pequena diferença entre os efeitos máximos e mínimos durante o intervalo de dose.

Em dois estudos randomizados, duplo-cegos, de 8 semanas de duração, os efeitos de redução da pressão arterial de candesartana cilexetila e losartana foram avaliados em um total de 1.268 pacientes com hipertensão leve a moderada. Em ambos os estudos, a redução na pressão arterial sistólica e diastólica foi significativamente maior com candesartana (32 mg, uma vez ao dia). Em uma análise agrupada, a redução mínima da pressão arterial (sistólica/diastólica) foi 13,1/10,5 mmHg com candesartana cilexetila e 10,0/8,7 mmHg com losartana potássica (100 mg, uma vez ao dia). A diferença média na redução da pressão arterial foi 3,1/1,8 mmHg ($p<0,0001/p<0,0001$). Quando BLOPRESS® (candesartana cilexetila) é usado concomitantemente com hidroclorotiazida, fornece uma redução adicional da pressão arterial. A administração concomitante do medicamento com hidroclorotiazida ou anlodipino é bem tolerada.

Candesartana cilexetila é efetiva nos pacientes independentemente da idade e do sexo. O efeito anti-hipertensivo de candesartana cilexetila é menor em pacientes negros (geralmente população de baixa renina) do que em pacientes não negros.

A substância aumenta o fluxo sanguíneo renal e mantém ou aumenta a razão de filtração glomerular quando a resistência vascular renal e a fração de filtração estão reduzidas.

Em um estudo clínico com duração de 3 meses com pacientes hipertensos com o diabetes mellitus do tipo 2 e microalbuminúria, o tratamento anti-hipertensivo com candesartana cilexetila reduziu a excreção da albumina urinária (relação albumina/creatinina, com média 30%, 95% do intervalo de confiança (IC), intervalo de 15-42%). Atualmente não há dados sobre o efeito de candesartana cilexetila na progressão da nefropatia diabética. Em pacientes hipertensos com diabetes mellitus do tipo 2, o tratamento com candesartana cilexetila 8 mg e 16 mg por 12 semanas não apresentou efeitos adversos sobre a glicose sanguínea e perfil lipídico. Os efeitos de candesartana cilexetila 8-16 mg (dose média de 12 mg) uma vez ao dia, na morbidade e mortalidade cardiovascular, foram avaliados em um estudo clínico randomizado com 4.937 pacientes idosos (com idade entre 70 e 89 anos, sendo 21% com mais de 80 anos de idade) com hipertensão arterial leve a moderada, acompanhados por em média 3,7 anos ("Study on Cognition and Prognosis in the Elderly"). Pacientes receberam candesartana ou placebo no tratamento com outro anti-hipertensivo, adicionado conforme necessário. A pressão arterial foi reduzida de 166/90 para 145/80 mmHg no grupo tratado com candesartana e de 167/90 para 149/82 mmHg no grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa no "endpoint" primário, principais eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, acidente cerebral vascular não fatal, infarto do miocárdio não fatal). Houve 26,7 eventos por 1000 pacientes-ano no grupo candesartana versus 30,0 eventos por 1000 pacientes-ano no grupo controle (Risco relativo 0,89; IC 95%, 0,75% para 1,06, $p=0,19$).

Insuficiência cardíaca

O tratamento com candesartana cilexetila reduz a mortalidade e a hospitalização devido à insuficiência cardíaca crônica (ICC) e melhora os sintomas em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda, como mostrado no programa Candesartana na Insuficiência Cardíaca – Avaliação da Redução na Mortalidade e Morbidade (CHARM).

Esse estudo multinacional, placebo controlado, duplo-cego realizado com pacientes com insuficiência cardíaca crônica, classificados na NYHA II a IV e consistiu em três estudos separados:

CHARM-Alternative ($n=2,028$) em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $< 40\%$ não tratados com um inibidor de ECA devido a intolerância (principalmente por causa da tosse, 72%);

CHARM-Added ($n=2,548$) em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $< 40\%$ e tratados com um inibidor de ECA; e



CHARM-Preserved (n=3,023) em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) > 40%.

Pacientes em terapia ideal para a insuficiência cardíaca crônica foram randomizados para placebo ou para candesartana cilexetila (titulação de 4 mg ou 8 mg uma vez ao dia para 32 mg uma vez ao dia ou a maior dose tolerada, média de dose 24 mg) e acompanhados por um período médio de 37,7 meses.

No CHARM-Alternative, o “endpoint” composto da mortalidade cardiovascular ou hospitalização inicial por insuficiência cardíaca crônica, foi significativamente reduzido com candesartana em comparação com placebo (taxa de risco 0,77, 95% CI 0,67 – 0,89, $p<0,001$). Isto corresponde a uma redução no risco relativo de 23%. O “endpoint” composto por todas as causas de mortalidade ou hospitalização inicial por insuficiência cardíaca crônica, foi também significativamente reduzido com candesartana (taxa de risco 0,80, 95% CI 0,70 – 0,92, $p=0,001$). O tratamento com candesartana cilexetila resultou em uma melhora na classe funcional NYHA ($p=0,008$).

No CHARM-Added, o “endpoint” composto da mortalidade cardiovascular ou hospitalização inicial por insuficiência cardíaca crônica foi significativamente reduzido com candesartana em comparação com placebo (taxa de risco 0,85, 95% CI 0,75 – 0,96, $p=0,011$). Isto corresponde a uma redução no risco relativo de 15%. O “endpoint” composto por todas as causas de mortalidade ou hospitalização inicial por insuficiência cardíaca crônica foram também significativamente reduzidos com candesartana (taxa de risco 0,87, 95% CI 0,78 – 0,98, $p=0,021$). O tratamento com candesartana cilexetila resultou em uma melhora na classe funcional NYHA ($p=0,020$).

No CHARM-Preserved, não houve redução significativa no “endpoint” composto da mortalidade cardiovascular ou hospitalização inicial por insuficiência cardíaca crônica (taxa de risco 0,89, 95% CI 0,77 – 1,03, $p=0,118$). Todas as causas de mortalidade foram também avaliadas em populações combinadas, CHARM-Alternative e CHARM-Added (taxa de risco 0,88, 95% CI 0,79 – 0,98, $p=0,018$ e todos os três estudos (taxa de risco 0,91, 95% CI 0,83 – 1,00, $p=0,055$).

Os efeitos benéficos de candesartana cilexetila na mortalidade cardiovascular e hospitalização por ICC são independentes da idade, sexo e medicação concomitante. Candesartana foi também efetiva em pacientes tomando concomitantemente beta-bloqueadores e inibidores de ECA, e o benefício foi obtido em pacientes tomando ou não inibidores de ECA na dose recomendada conforme tratamento padrão.

Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) e depressão da função sistólica ventricular esquerda (fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$), candesartana diminui a resistência vascular sistêmica e a pressão capilar pulmonar, aumenta a atividade da renina plasmática e a concentração da angiotensina II e diminui os níveis de aldosterona.

Farmacocinética:

Absorção: após a administração oral, candesartana cilexetila é convertida na droga ativa candesartana. A biodisponibilidade estimada absoluta do comprimido é de 14%. O pico sérico de concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) ocorre entre 3 e 4 horas após a ingestão do comprimido. A concentração sérica de candesartana aumenta linearmente com o aumento das doses dentro da faixa terapêutica. Não foram observadas diferenças na farmacocinética de candesartana relacionadas ao sexo. A área sob a curva (AUC) da concentração sérica versus a curva de tempo de candesartana não é significativamente afetada pelo alimento.

Distribuição: candesartana liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (mais que 99%). O volume aparente de distribuição de candesartana é de 0,1 L/kg.



Metabolismo e eliminação: candesartana é eliminada principalmente pela via urinária e bile, sendo apenas uma pequena parte eliminada por metabolismo hepático. A meia-vida terminal de candesartana é de aproximadamente 9 horas. Não há acúmulo após múltiplas doses.

A depuração plasmática total de 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 de candesartana ocorre tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa. Após uma dose oral de candesartana cilexetila marcada com ^{14}C , 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.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, as $C_{\text{máx}}$ e AUC de candesartana aumentam com a administração de doses repetidas em aproximadamente 50 a 70%, respectivamente; no entanto, a meia-vida terminal não é alterada, quando comparada com pacientes com função renal normal. Em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ área corporal), essas alterações são de 50% e 110%, respectivamente, e a meia-vida terminal de candesartana praticamente dobra. A farmacocinética da candesartana em pacientes sob hemodiálise é semelhante à apresentada por pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática: em pacientes com alteração hepática leve a moderada, houve aumento na AUC da candesartana em aproximadamente 23%.

Pacientes idosos: pacientes idosos (acima de 65 anos) apresentam $C_{\text{máx}}$ e AUC de candesartana aumentadas, aproximadamente 50% e 80% respectivamente, quando comparados com pacientes mais jovens. Entretanto, já que a resposta da pressão sanguínea e a incidência dos eventos adversos são semelhantes às de pacientes jovens, não é necessário o ajuste de dose inicial em idosos.

Toxicologia - dados de segurança pré-clínica:

Não houveram evidências de toxicidade sistêmica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Em estudos de segurança pré-clínicos, a candesartana teve efeitos sobre os rins e alguns parâmetros dos glóbulos vermelhos, em doses mais altas em camundongos, ratos, cães e macacos. Candesartana causou a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). Efeitos sobre os rins (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, túbulos basófilos, concentrações plasmáticas elevadas de uréia e creatinina) foram induzidos por candesartana que poderia ser secundário a um efeito hipotensivo levando a alterações de perfusão renal. Além disso, candesartana induziu a hiperplasia/hipertrofia das células justaglomerulares. Estas alterações foram consideradas como sendo causadas pela ação farmacológica de candesartana. Para doses terapêuticas de candesartana em humanos, a hiperplasia/hipertrofia das células justaglomerulares não parece ter qualquer relevância clínica. A fetotoxicidade foi observada no final da gravidez.

Os dados *in vitro* e testes de mutagenicidade *in vivo*, indicaram que a candesartana não exerce atividades mutagênicas ou clastogênicas em condições clínicas de uso. Não há evidências de carcinogenicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade à candesartana ou seus análogos ou à qualquer componente da fórmula.

Candesartana cilexetila não deve ser usada durante a gravidez. Ver Uso na Gravidez e Uso na amamentação em ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.



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

Categoria de risco: D

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cuidados e advertências para populações especiais

Pacientes idosos: pacientes idosos (acima de 65 anos) apresentam C_{max} e AUC de candesartana aumentadas quando comparados com pacientes mais jovens.

Insuficiência renal: quando candesartana é utilizada em pacientes com disfunção renal monitorização periódica dos níveis de potássio sérico e da creatinina deve ser considerada. Há uma experiência limitada em pacientes com disfunção renal grave ou doença renal terminal (Cl creatinina $<15\text{mL/min}$). Nesses pacientes candesartana deve ser cuidadosamente titulada através da monitorização da pressão arterial.

Insuficiência hepática: não há experiência em pacientes com disfunção hepática grave ou colestase.

Uso em crianças: a segurança e eficácia de candesartana cilexetila não foram estabelecidas em crianças.

Uso na gravidez: existem dados muito limitados sobre a utilização de candesartana cilexetila em mulheres grávidas. Estes dados são insuficientes para permitir conclusões sobre o risco potencial para o feto quando usado durante o primeiro trimestre da gestação. Em humanos, a perfusão renal em fetos, que é dependente do desenvolvimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona, começa no segundo trimestre de gestação. Portanto, o risco para o feto aumenta se candesartana cilexetila for administrada durante o segundo ou terceiro trimestres de gestação. Quando utilizados durante o segundo e terceiro trimestres da gestação, medicamentos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona podem causar dano fetal e neonatal (hipotensão, disfunção renal, oligúria e/ou anúria, oligoidrânio, hipoplasia craniana, retardo do crescimento intra-uterino) e morte. Casos de hipoplasia do pulmão, anomalias faciais e contrações dos membros foram descritos. Estudos em animais com candesartana cilexetila demonstraram lesão fetal tardia e dano renal em neonatos. Acredita-se que o mecanismo seja farmacologicamente mediado por efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Baseado nas informações acima, candesartana cilexetila não deve ser utilizada durante a gravidez. Se a gravidez for diagnosticada durante o tratamento, o uso de BLOPRESS® (candesartana cilexetila) deve ser descontinuado.**

Uso na amamentação: não se sabe se a candesartana é excretada no leite humano. Entretanto, candesartana foi encontrada no leite de ratas. **Devido aos potenciais eventos adversos aos lactentes, se o uso de candesartana cilexetila for considerado essencial, o aleitamento materno deve ser descontinuado.**

Estenose de artéria renal: outras medicações que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, isto é, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), podem aumentar a taxa de uréia no sangue e a creatinina sérica em pacientes com estenose de artéria renal bilateral ou



estenose da artéria renal em um único rim. Um efeito similar pode ser antecipado com antagonistas de receptores da angiotensina II.

Hipotensão: hipotensão pode ocorrer durante o tratamento com candesartana cilexetila em pacientes com insuficiência cardíaca. Assim como descrito para outros agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipotensão em pacientes hipertensos com depleção do volume intravascular, como aqueles que recebem doses elevadas de diuréticos. Deve-se ter cautela no início do tratamento e deve-se tentar a correção da hipovolemia.

Hipercalcemia: baseado na experiência com o uso de outras substâncias que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso concomitante de candesartana cilexetila com diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros produtos que podem aumentar os níveis de potássio (ex. heparina), pode induzir a um aumento do potássio sérico em pacientes hipertensos.

A hipercalcemia pode ocorrer em pacientes com insuficiência cardíaca tratados com candesartana cilexetila. Durante o tratamento, recomenda-se uma monitoração periódica dos níveis de potássio sérico, especialmente quando o medicamento for administrado concomitantemente com inibidores da ECA e diuréticos poupadores de potássio como a espironolactona.

Insuficiência renal: Pacientes com insuficiência renal que usam BLOPRESS® (candesartana cilexetila), devem ser monitorados quanto aos níveis séricos de potássio e creatinina. Existe uma limitada experiência em pacientes com insuficiência renal muito severa ou em estágio final (depuração de creatinina < 15 mL/min). Nestes pacientes, a administração do medicamento deve ser cuidadosamente titulada com monitoramento rigoroso da pressão arterial. Pacientes com insuficiência cardíaca devem ser avaliados periodicamente quanto a função renal. Durante a titulação de dose de candesartana cilexetila, o monitoramento de creatinina sérica e potássio é recomendado.

Hemodiálise: durante a diálise, a pressão arterial pode estar particularmente sensível ao bloqueio dos receptores AT1, como resultado da redução do volume plasmático e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Portanto, a dose de BLOPRESS® (candesartana cilexetila) deve ser cuidadosamente titulada, com monitoramento da pressão arterial em pacientes em hemodiálise.

Transplante renal: não há experiência sobre a administração de candesartana cilexetila em pacientes que tenham realizado transplante renal recentemente.

Anestesia e Cirurgia: a hipotensão pode ocorrer durante a anestesia e cirurgia em pacientes tratados com antagonistas dos receptores da angiotensina II, devido ao bloqueio do sistema renina-angiotensina. Muito raramente a hipotensão poderá ser grave, sendo necessário o uso de fluidos intravenosos e/ou vasopressores.

Estenose de válvula mitral e aórtica (cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva): como acontece com outros vasodilatadores, precauções devem ser tomadas com pacientes que apresentamestenose mitral ou aórtica hemodinamicamente relevante ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Hiperaldosteronismo primário: pacientes com hiperaldosteronismo primário geralmente não respondem ao tratamento com medicamentos anti-hipertensivos que atuam na inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Portanto, para esses pacientes o uso de BLOPRESS® (candesartana cilexetila) não é recomendado.



Insuficiência hepática grave e/ou colestase: não existe experiência clínica em pacientes com insuficiência hepática grave e/ou colestase.

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

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas: não foram estudados os efeitos de candesartana cilexetila na capacidade de dirigir e operar máquinas, mas com base em suas propriedades farmacodinâmicas, é pouco provável que a candesartana cilexetila afete estas capacidades. Ao dirigir veículos ou operar máquinas, os pacientes devem estar cientes que ocasionalmente poderá ocorrer tontura e fadiga durante o tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade foram relatados durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. Um efeito similar pode ocorrer com antagonistas dos receptores da angiotensina II, portanto recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos níveis séricos de lítio durante o uso concomitante.

Não foi identificada qualquer interação medicamentosa de relevância clínica com as seguintes substâncias testadas: hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (ex: etinilestradiol, levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino e enalapril.

Uma pequena fração da candesartana cilexetila é eliminada através de metabolismo hepático (CYP2C9). Estudos disponíveis não revelaram alteração em CYP2C9 e CYP3A4 mas o efeito sobre outras isoenzimas do citocromo P450 é atualmente desconhecido. A partir de informações obtidas em experimentos *in vitro*, não são esperadas interações *in vivo* com medicamentos cujos metabolismos estejam relacionados a isoenzimas do citocromo P₄₅₀: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4.

O efeito anti-hipertensivo da candesartana cilexetila pode ser potencializado por outros medicamentos com propriedades de redução da pressão arterial.

Diuréticos poupadores de potássio: baseado na experiência do uso de medicamentos que afetam o sistema de renina-angiotensina-aldosterona concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos potássicos, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio (ex: heparina sódica) pode levar a um aumento da concentração sérica de potássio.

Interações com alimentos: a biodisponibilidade de candesartana não é afetada pela ingestão de alimentos.

Exames laboratoriais: em geral, não foram detectadas influências clinicamente importantes de candesartana cilexetila nas variáveis rotinas de laboratório. Como ocorre com outros inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foi observada uma pequena diminuição na hemoglobina. Também foram observados aumento na creatinina, uréia ou potássio e diminuição de sódio. Foi relatado um aumento de transaminases como efeito adverso com candesartana cilexetila numa frequência um pouco maior que a apresentada com placebo (1,3% vs 0,5%). Não é geralmente necessário monitoramento de rotina com exames laboratoriais em pacientes recebendo candesartana cilexetila. Entretanto, um monitoramento periódico dos níveis séricos de potássio e creatinina deve ser considerado em pacientes com insuficiência renal grave.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

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.

Características físicas

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) comprimido 8 mg: comprimidos redondos, laranja claro com linha divisória em ambos os lados ou comprimidos laranja claro com linha divisória no lado de cima.

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) comprimido 16 mg: comprimidos redondos, brancos com linha divisória em ambos os lados ou comprimidos brancos com linha divisória no lado de cima.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) deve ser administrado via oral, uma vez ao dia, independentemente da alimentação.

Hipertensão

A dose inicial recomendada é de 4 a 8 mg, uma vez ao dia (meio comprimido ou um comprimido de 8 mg). A dose de manutenção de BLOPRESS® (candesartana cilexetila) recomendada é de 1 comprimido de 8 mg ou 1 comprimido de 16 mg, uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo máximo é atingido dentro de 4 semanas após o início do tratamento. Em pacientes cujo tratamento tenha iniciado com 8 mg, e que requeiram maior redução da pressão arterial, recomenda-se um aumento da dose para um máximo de 16 mg. Uma dose inicial de 16 mg também é bem tolerada. A posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente ao tratamento.

Em pacientes com uma redução da pressão arterial inferior à considerada ótima, recomenda-se associação com diurético tiazídico.

Pacientes idosos: a posologia inicial recomendada a pacientes idosos que não apresentem alterações renais ou hepáticas é de 4 mg (meio comprimido de 8 mg). Na presença de disfunção renal ou hepática a dose recomendada é de 2 mg (1/4 de comprimido de 8 mg). A posologia deve ser ajustada conforme a resposta do paciente ao tratamento.

Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste inicial da dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de área corpórea). Em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de área corpórea), a experiência clínica é limitada, devendo-se considerar uma dose inicial de 2 a 4 mg (1/4 de comprimido ou meio comprimido de 8 mg). A posologia deve ser ajustada conforme



a resposta do paciente ao tratamento. Candesartana cilexetila não é recomendada a pacientes com insuficiência renal grave ou em estágio avançado (depuração de creatinina < 15 mL/min).

Pacientes com insuficiência hepática: a dose inicial recomendada a pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada é de 2 a 4 mg de candesartana cilexetila (1/4 de comprimido a meio comprimido de 8 mg) de candesartana cilexetila uma vez ao dia. A dose pode ser ajustada de acordo com a resposta do paciente. Não existem experiências, até o momento, em pacientes com insuficiência hepática grave, como, por exemplo, em pacientes cirróticos.

Terapia concomitante: BLOPRESS® (candesartana cilexetila) pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos, tais como diuréticos tiazídicos e antagonistas de cálcio.

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) pode ser administrado com outro tratamento para insuficiência cardíaca, incluindo inibidores da ECA (Enzima Conversora da Angiotensina), beta-bloqueadores, diuréticos e digitálicos ou uma associação desses medicamentos.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia de BLOPRESS® (candesartana cilexetila) não foram estabelecidas em crianças.

Insuficiência Cardíaca

Disfunção ventricular esquerda (FEVE $\leq 40\%$)

A dose inicial recomendada é de 4 mg (meio comprimido de 8 mg) uma vez ao dia. O intervalo de dose aprovado é de 4 mg a 32 mg.

Insuficiência Cardíaca Crônica (leve a moderada)

A dose inicial recomendada é de 4 mg (meio comprimido de 8 mg) uma vez ao dia. Em pacientes com pressão arterial sistólica (PAS) < 120 mm Hg, disfunção renal uso de diurético ou insuficiência cardíaca grave a dose inicial recomendada deve ser reduzida para 2 mg uma vez ao dia (1/4 do comprimido de 8 mg). O intervalo de dose aprovado é de 2 a 8 mg.

Pacientes pediátricos: a segurança e eficácia de BLOPRESS® (candesartana cilexetila) não foram estabelecidas em crianças.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos para o tratamento da hipertensão:

Em estudos clínicos controlados para a hipertensão, os eventos adversos foram brandos e transitórios quando comparados com o placebo.

A incidência total de efeitos adversos não mostrou associação com dose, idade ou sexo. A interrupção do tratamento em decorrência de efeitos adversos foi semelhante com candesartana cilexetila e placebo (3,1% e 3,2% respectivamente).

De acordo com análise dos dados dos estudos clínicos, as seguintes reações adversas classificadas como comum ($>1/100$) com candesartana cilexetila foram relatadas baseadas na incidência de eventos adversos com candesartana cilexetila pelo menos 1% maior que a incidência observada com o placebo.

Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$):

Infecções e infestações: infecção respiratória.

Desordens no sistema nervoso: tontura, vertigem e dor de cabeça.

**Estudos clínicos para o tratamento da insuficiência cardíaca:**

O perfil de eventos adversos com o uso de candesartana cilexetila em pacientes com insuficiência cardíaca foi consistente com a farmacologia do fármaco e com o estado de saúde do paciente. No estudo clínico CHARM, comparando doses de candesartana cilexetila de até 32 mg (n=3,803) com placebo (n=3,796), 21,0% do grupo tratado com candesartana cilexetila e 16,1% do grupo tratado com placebo descontinuaram o tratamento devido aos eventos adversos. As reações adversas comumente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) observadas foram:

Distúrbios vasculares: hipotensão.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hipercalemia.

Distúrbios renais e urinários: alterações renais.

Exames laboratoriais: aumentos nos níveis de creatinina, uréia e potássio. Recomenda-se

monitorização periódica dos níveis séricos de creatinina e potássio (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir têm sido reportadas muito raramente ($< 1/10.000$) na experiência pós-comercialização:

Reações muito raras ($< 1/10.000$):

Desordens no sistema sanguíneo e linfático: leucopenia, neutropenia e agranulocitose.

Desordens do metabolismo e nutrição: hipercalemia e hiponatremia.

Desordens hepato-biliares: aumento das enzimas hepáticas, função hepática anormal ou hepatite.

Desordens de pele e do tecido subcutâneo: angiodema, vermelhidão, urticária e prurido.

Desordens do tecido conjuntivo, músculo-esquelético e dos ossos: lombalgia

Desordens renal e urinária: alterações renais, incluindo insuficiência renal em pacientes suscetíveis.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas: embora não haja experiências de superdosagem com candesartana cilexetila, baseado nas propriedades farmacológicas, a principal manifestação de uma superdosagem, provavelmente, seria hipotensão sintomática e tontura. No caso de relatos de superdosagem com até 672 mg do medicamento, a recuperação dos pacientes foi rotineira.

Controle: caso ocorra hipotensão sintomática, tratamento sintomático e monitoramento dos sinais vitais devem ser instituídos. O paciente deve ser colocado na posição supina, com as pernas elevadas. Se isso não for suficiente, o volume plasmático deve ser aumentado por infusão de, por exemplo, solução salina isotônica. Medicamentos simpatomiméticos podem ser administrados se as medidas mencionadas acima não forem suficientes. A candesartana não é removida por hemodiálise.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0219



Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por: Abbott Laboratories Argentina S.A.
Buenos Aires - Argentina

Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ.
INDÚSTRIA BRASILEIRA.

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

BU 08

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

Sob licença exclusiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited - Osaka - Japão

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/04/2014.





Histórico de alterações do texto de bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/07/2013	0530777135	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1ª submissão	VP e VPS	16 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 8 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
30/04/2014	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	16 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 8 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
30/04/2014	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	16 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 8 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30