



MODELO DE BULA

BLOPRESS[®]

candesartana cilexetila

Forma farmacêutica e apresentações

BLOPRESS[®] (candesartana cilexetila) Comprimidos 8 mg: embalagem com 30 comprimidos.

BLOPRESS[®] (candesartana cilexetila) Comprimidos 16 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido contém:

candesartana cilexetila..... 8 mg

Excipientes: lactose monohidratada, amido de milho, hiprolose, macrogol, carmelose cálcica, estearato de magnésio, corante amarelo FD&C nº 6, água purificada.

Cada comprimido contém:

candesartana cilexetila.....16 mg

Excipientes: lactose monohidratada, amido de milho, hiprolose, macrogol, carmelose cálcica, estearato de magnésio, água purificada.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: BLOPRESS[®] (candesartana cilexetila) tem como ação esperada a redução da pressão sanguínea arterial. BLOPRESS[®] (candesartana cilexetila) melhora o quadro da insuficiência cardíaca.

Em alguns casos, os sinais de melhora surgem rapidamente após o início do tratamento; em outros casos, é necessário um tempo maior para se obter os efeitos benéficos. Seu médico o orientará sobre o seu caso.

Cuidados de armazenamento: conservar em temperatura ambiente (15-30°C) e proteger da luz e umidade. Guardado nessas condições, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade indicado na embalagem.



Prazo de validade: ao adquirir medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto.

Se armazenado nas condições indicadas, este medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Gravidez e lactação: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: siga as orientações de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações adversas: informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Os efeitos desagradáveis ocasionais são: dor de cabeça, infecções respiratórias, dor nas costas, tontura, hipotensão, alterações renais, aumentos nos níveis de creatinina e potássio no sangue.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: BLOPRESS® (candesartana cilexetila) pode ser administrado com ou sem alimentos. Não foram observadas interações quando da administração concomitante com hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais, glibenclamida e nifedipina. Deve-se ter cuidado ao se administrar medicações que podem aumentar a concentração de potássio no sangue junto com BLOPRESS® (candesartana cilexetila).

Contra-indicações e precauções: BLOPRESS® (candesartana cilexetila) está contra-indicado para o tratamento de pacientes com conhecida hipersensibilidade à candesartana ou a qualquer componente da fórmula. É contra-indicado durante a gravidez e a lactação. É também contra-indicado para crianças e lactentes.



Não há estudos sobre o efeito de candesartana cilexetila na capacidade de dirigir. Os pacientes devem estar cientes disto antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

Não tome remédio sem o conhecimento do seu médico, pode ser perigoso para sua saúde.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Descrição

Candesartana é antagonista do receptor da angiotensina II, seletivo para receptores AT₁ e não apresenta atividade agonista.

Candesartana é apresentada como um pó branco com pKa de 2,1 e 4,6 e ponto de fusão a 163°C (decomposição). É praticamente insolúvel em água (< 0,05 µg/mL), solúvel em acetona e levemente solúvel em etanol e acetonitrila. Candesartana cilexetila é um fármaco rapidamente hidrolisado durante a absorção no trato gastrointestinal em candesartana, que é a substância ativa. Possui fórmula molecular C₃₃H₃₄N₆O₆ e peso molecular 610,67.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Farmacodinâmica:

A angiotensina II é o hormônio vasoativo primário do sistema renina-angiotensina-aldosterona e exerce um significativo papel na fisiopatologia da hipertensão, da insuficiência cardíaca e de outras alterações cardiovasculares. É importante também na patogênese de hipertrofia ou lesão de órgãos terminais. 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 um medicamento adequado para uso oral, sendo rapidamente convertido 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. Candesartana cilexetila não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons conhecidos por serem importantes na regulação cardiovascular.

Hipertensão arterial

Na hipertensão arterial, candesartana cilexetila causa uma redução prolongada da pressão arterial dose-dependente. A ação anti-hipertensiva é devida à diminuição da resistência vascular periférica, sem afetar a frequência cardíaca, o volume de ejeção ou o débito cardíaco. Não há indícios de hipotensão grave com a primeira dose ou efeito rebote após a interrupção do tratamento.

Candesartana cilexetila é efetiva em todos os graus de hipertensão. Após a administração da dose única, 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.

Há melhora efetiva e redução da pressão sanguínea durante as 24 horas do intervalo de dose, com uma curva vale-pico que justifica a dose única diária. Candesartana cilexetila pode ser combinada com outras medicações anti-hipertensivas, como os diuréticos tiazídicos e os antagonistas de cálcio, para maior eficácia.

Candesartana cilexetila é efetiva nos pacientes independentemente da idade e do sexo.

Candesartana cilexetila tem efeitos hemodinâmicos renais favoráveis: 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.

Candesartana cilexetila não altera o perfil lipídico ou a glicemia.

Insuficiência cardíaca

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

O tratamento com candesartana cilexetila reduz a mortalidade e a hospitalização devido a ICC e melhora os sintomas.

Os efeitos benéficos de candesartana cilexetila na mortalidade cardiovascular e hospitalização por ICC são independentes da idade, sexo e medicação concomitante.

Farmacocinética:



Absorção e distribuição: após a administração oral, candesartana cilexetila é convertida na droga ativa candesartana. A biodisponibilidade de candesartana é de aproximadamente 40% após a administração oral de candesartana cilexetila. O pico sérico de concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 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 da concentração sérica versus a curva de tempo (AUC) de candesartana não é significativamente afetada pelo alimento. 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. Após uma dose oral de candesartana cilexetila marcada com ^{14}C , cerca de 30% e 70% da radioatividade total é recuperada na urina e nas fezes, respectivamente.

Pacientes idosos: pacientes idosos (acima de 65 anos) apresentam $C_{m\acute{a}x}$ e AUC de candesartana aumentadas 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.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, as $C_{m\acute{a}x}$ 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 mL/min/1,73 m² área corporal), essas alterações são de 50% e 100%, respectivamente, ou seja, a meia-vida terminal de candesartana praticamente dobra. A farmacocinética 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 de aproximadamente 23%.

Toxicologia - dados de segurança pré-clínica:

Em diversos estudos de segurança pré-clínica, conduzidos em várias espécies, foram observados efeitos farmacológicos exagerados esperados, devido à modificação da homeostase do sistema renina-angiotensina-



aldosterona. A incidência e a gravidade dos efeitos induzidos foram relacionadas à dose e ao tempo e mostraram ser reversíveis em animais adultos. Foi observada fetotoxicidade no final da gravidez.

Não houve evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

INDICAÇÕES

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) está indicado:

- no tratamento de pacientes com hipertensão arterial leve, moderada e grave: como monoterapia ou em combinação com outras medicações anti-hipertensivas, como os diuréticos tiazídicos e os antagonistas de cálcio.
- no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca: a terapia com BLOPRESS® (candesartana cilexetila) reduz a mortalidade, reduz a hospitalização devido à insuficiência cardíaca e melhora os sintomas relacionados à doença.

CONTRA-INDICAÇÕES

BLOPRESS® (candesartana cilexetila) é contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a candesartana ou a qualquer componente da fórmula.

***Gravidez:* candesartana cilexetila não deve ser usada durante a gravidez. Se a gravidez for diagnosticada durante o tratamento, o uso de BLOPRESS® (candesartana cilexetila) deve ser descontinuado.**

***Lactação:* devido aos possíveis eventos adversos, a amamentação deve ser descontinuada caso o tratamento com candesartana cilexetila seja considerado essencial.**

ADVERTÊNCIAS

***Uso na gravidez:* candesartana cilexetila é contra-indicada durante a gravidez. Embora não existam experiências sobre o uso de candesartana cilexetila em mulheres grávidas, 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.**

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. Candesartana cilexetila não deve ser administrada durante a gravidez.

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.

PRECAUÇÕES

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.

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 de um único rim. Até prova em contrário, considera-se que isto também pode ocorrer com antagonistas de receptores da angiotensina II.

Depleção de volume intravascular: a adição de mais de 8 mg de candesartana cilexetila em pacientes pré-tratados com 12,5 mg de hidroclorotiazida foi bem tolerada. A administração concomitante de mais de 25 mg de hidroclorotiazida com 16 mg de candesartana cilexetila por 8 semanas também foi bem tolerada. Entretanto, em pacientes com grave depleção de volume intravascular (como aqueles que estão recebendo altas doses de diuréticos) pode ocorrer hipotensão sintomática, semelhante à descrita para outros agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Portanto, esta condição deve ser corrigida antes da administração de candesartana cilexetila ou deve-se considerar uma dose inicial de 4 mg.



Transplante renal: não há experiência sobre a administração de candesartana cilexetila em pacientes que tenham sido submetidos a transplante renal recente.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E LABORATORIAIS

Não foi identificada qualquer interação medicamentosa de relevância clínica com as substâncias testadas: hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol, levonorgestrel), glibenclamida e nifedipina. Uma pequena fração da candesartana cilexetila é eliminada através de metabolismo hepático (CYP2C9). Estudos disponíveis não revelaram alteração em CYP2C9 e CYP3A4. 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.

A ação de candesartana cilexetila pode ser potencializada por outros anti-hipertensivos.

Hipercalemia: a administração concomitante de candesartana cilexetila com diuréticos poupadores de potássio, suplementos à base de potássio, substitutos do sal ou outras substâncias que podem aumentar as concentrações séricas de potássio (ex.: heparina) pode teoricamente resultar em hipercalemia. Caso a co-administração dessas substâncias seja considerada necessária, precauções devem ser tomadas.

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

Exames laboratoriais: em geral, não foram detectadas influências clinicamente importantes de candesartana cilexetila nas variáveis de rotina de laboratório. Foi relatado um aumento de transaminases como efeito adverso com candesartana cilexetila numa frequência um pouco maior que a apresentada com placebo (1,3% versus 0,5%). Não é necessário monitoramento de rotina com exames laboratoriais em pacientes recebendo candesartana cilexetila.

REAÇÕES ADVERSAS

**No tratamento da hipertensão:**

Estudos clínicos: candesartana cilexetila foi bem tolerada, apresentando um perfil de efeitos adversos comparável ao do placebo, sendo, em geral, moderados e transitórios.

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 (2,4% e 2,6% respectivamente).

Não foi estabelecida uma relação causal entre estes efeitos adversos e candesartana cilexetila. Os efeitos adversos relatados com incidência \geq 2% foram:

	candesartana cilexetila (%)	placebo (%)
cefaléia	10,4	10,3
infecção trato resp. superior	5,1	3,8
dor nas costas	3,2	0,9
vertigem	2,5	2,3

No 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. 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.

POSOLOGIA E MODO DE USAR**Hipertensão**

A dose inicial recomendada é de 4 a 8 mg, uma vez ao dia. A dose de manutenção de BLOPRESS® (candesartana cilexetila) recomendada é de 8 mg ou 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 sido iniciado com 8 mg, e que requeiram maior redução da



pressão arterial, recomenda-se um aumento da dose para 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 com o uso de candesartana cilexetila, recomenda-se associação com diurético tiazídico.

BLOPRESS[®] (candesartana cilexetila) deve ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

Pacientes idosos: a posologia inicial recomendada a pacientes idosos que não apresentem alterações renais ou hepáticas é de 4 mg. Na presença de disfunção renal ou hepática, a dose recomendada é de 2 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 mL/min/1,73 m² de área corpórea). Em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m² de área corpórea) a experiência clínica é limitada, devendo-se considerar uma dose inicial de 2 a 4 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. 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.

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

Insuficiência Cardíaca

A dose inicial usual recomendada de BLOPRESS[®] (candesartana cilexetila) é de 4 mg uma vez ao dia. A titulação para dose alvo de 32 mg uma vez ao dia ou para a mais alta dose tolerada é realizada dobrando-se a dose em intervalos de, pelo menos, 2 semanas.

Populações especiais: nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes idosos ou pacientes com alterações renais ou hepáticas.

Terapia concomitante: BLOPRESS[®] (candesartana cilexetila) pode ser administrado com outro tratamento para insuficiência cardíaca, incluindo inibidores da ECA, 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.



SUPERDOSAGEM

Sintomas: embora não haja experiências de superdosagem com candesartana cilexetila, baseando-se nas propriedades farmacológicas, as principais manifestações de uma superdosagem provavelmente seriam hipotensão e tontura.

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.

MS: 1.0553.0219

Farm. Resp.: Fabio Bussinger da Silva
CRF-RJ nº 9277

Fabricado por: Abbott Laboratories Argentina S.A.
Partido de Florencio Varela – Provincia de Buenos Aires
Argentina

Importado por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 2400 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 56.998.701/0012-79
INDÚSTRIA BRASILEIRA

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide blister e cartucho.

ABBOTT CENTER
Central Interativa
0800 7031050
www.abbottbrasil.com.br