

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### candesartana cilexetila

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

#### APRESENTAÇÕES

**candesartana cilexetila** comprimidos de 8mg. Embalagem contendo 7, 30 e 60 comprimidos.

**candesartana cilexetila** comprimidos de 16mg. Embalagem contendo 7, 30 e 60 comprimidos.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

##### Cada comprimido de candesartana cilexetila 8 mg contém:

candesartana cilexetila ..... 8 mg  
Excipientes ..... q.s.p. 1 comprimido  
(lactose monoidratada, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, amido de milho, povidona, carragenina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e água purificada – removida durante o processo).

##### Cada comprimido de candesartana cilexetila 16 mg contém:

candesartana cilexetila ..... 16 mg  
Excipientes ..... q.s.p. 1 comprimido  
(lactose monoidratada, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, amido de milho, povidona, carragenina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e água purificada – removida durante o processo).

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A **candesartana cilexetila** é indicada para o tratamento de insuficiência cardíaca e hipertensão arterial leve, moderada e grave. O tratamento com **candesartana cilexetila** reduz a mortalidade, reduz a hospitalização devido à insuficiência cardíaca e melhora os sintomas.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Hipertensão

Na hipertensão, a **candesartana cilexetila** causa uma redução prolongada da pressão arterial, dose-dependente (Dag Elmfeldt *et al.* Blood Pressure 2002; 11: 293–301; Morsing P *et al.* Hypertension 1999;33;1406- 1413). A ação anti-hipertensiva é devida à diminuição da resistência periférica sistêmica, embora a frequência cardíaca, o volume de ejeção e o débito cardíaco não sejam afetados. Não há indícios de hipotensão grave ou exagerada com a primeira dose ou de efeito rebote após a interrupção do tratamento (Belcher G *et al.* J Hum Hypertens 1997;11(supll2) S85-S89).

Em dois estudos randomizados, duplo-cegos, de 8 semanas de duração, os efeitos de redução da pressão arterial da **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 cilexetila** (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 ( $p<0,0001/p<0,0001$ ).

A **candesartana cilexetila** pode ser usada como monoterapia ou em combinação com outras substâncias antihipertensivas, como os diuréticos tiazídicos (Koenig W. Clin Drug Invest 2000;19:239-46; Belcher G *et al.* J Hum Hypertens 1997;11(supll 2) S85-S89) e os antagonistas de cálcio diidropiridínicos (Lindholm LH *et al.* Journal of Hypertension 2003, Vol 21 N°8; Trefor Morgan and Adrienne Anderson. AJH-June 2002–VOL. 15, N°. 6; V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2006) para melhorar a eficácia.

A **candesartana cilexetila** é igualmente eficaz nos pacientes, independentemente da idade e do sexo.

A **candesartana cilexetila** é eficaz na redução da pressão sanguínea independentemente da raça, embora o efeito seja um pouco menor em pacientes negros (população usualmente com baixa renina). Isso é geralmente comum para substâncias que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (F. Zannad & R. Fay. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 21 (2007) 181–190).

A **candesartana cilexetila** aumenta o fluxo sanguíneo renal e mantém ou aumenta a taxa de filtração glomerular, enquanto a resistência vascular renal e a fração de filtração são reduzidas.

A **candesartana cilexetila** também reduz a excreção de albumina na urina em pacientes com *diabetes mellitus* tipo II, hipertensão e microalbuminúria (Zannad F. *Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl 1): 36–39; Grassi G *et al.* *J Hypertens* 2003;21:1761-9). Em pacientes hipertensos com *diabetes mellitus* tipo II, o tratamento de 12 semanas com **candesartana cilexetila** 8 mg a 16 mg não teve efeitos adversos na glicemia ou no perfil lipídico (Mogensen CE *et al.* *BMJ*. 2000; 321: 1440–4; Lindholm LH *et al.* *Journal of Hypertension* 2003, Vol 21 N°8).

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 na mortalidade cardiovascular, na 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 efetivamente 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 grupos do tratamento (Trenkwalder JH *et al.* *J Hypertens* 2006; 24(Suppl 1): S107-S114; Papademetriou V *et al.* *JACC* 2004; 44(6): 1175-80).

Nº de pacientes que manifestaram um evento CV pela primeira vez				
	<b>Candesartana cilexetila* (N=2.477)</b>	<b>Controle * (N=2.460)</b>	<b>Risco relativo (IC 95%)</b>	<b>Valor-P</b>
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 mantida PAS  $\geq$  160 mmHg e/ou PAD  $\geq$  90 mmHg. Tal tratamento adicional foi administrado em 49% e 66% dos pacientes nos grupos de candesartana cilexetila e no grupo controle, respectivamente.

### Insuficiência Cardíaca

Nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) e função ventricular sistólica esquerda deprimida (fração da ejeção ventricular esquerda, FEVE  $\leq$  40%), **candesartana cilexetila** 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 como mostrado no estudo CHARM (*Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* / Candesartana em Insuficiência Cardíaca – Avaliação da redução da mortalidade e da morbidade). Este estudo multinacional, controlado por placebo, duplo-cego, em pacientes com ICC com classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) II a IV, consistiu em três estudos separados: CHARM-Alternativo (n=2.028) em pacientes com FEVE  $\leq$  40% não tratados com um inibidor da ECA devido à intolerância, CHARM-Adicionado (n=2.548) em pacientes com FEVE  $\leq$  40% e tratados com um inibidor da ECA, e CHARM-Preservado (n=3.023) em pacientes com FEVE  $>$  40%. Pacientes com terapia convencional foram randomizados para o placebo ou **candesartana cilexetila** (titulado de 4 mg ou 8 mg uma vez ao dia para 32 mg, uma vez ao dia, ou a maior dose tolerada, dose média de 24 mg) e acompanhados por uma mediana de 37,7 meses.

O desfecho composto de mortalidade cardiovascular ou primeira hospitalização por ICC foi reduzido significativamente com a **candesartana cilexetila** em comparação com o placebo no CHARM-Alternativo (razão de risco (RR) 0,77, IC 95% 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ) e no CHARM-Adicionado (RR 0,85, IC 95% 0,75-0,96,  $p = 0,011$ ). Isto corresponde a uma redução de risco relativo de 23% e de 15%, respectivamente. Uma redução numérica, embora estatisticamente não significativa, também foi alcançada no CHARM-Preservado (RR 0,89, IC 95% 0,77-1,03,  $p = 0,118$ ).

O desfecho composto de mortalidade por todas as causas ou primeira hospitalização por ICC também foi reduzido significativamente com a **candesartana cilexetila** no CHARM-Alternativo (RR 0,80, IC 95% 0,70-0,92,  $p = 0,001$ ) e CHARM-Adicionado (RR 0,87, IC 95% 0,78-0,98,  $p = 0,021$ ), e uma tendência similar foi observada no CHARM-Preservado (RR 0,92, IC 95% 0,80-1,05,  $p = 0,221$ ).

Ambos os componentes de mortalidade e de morbidade (hospitalização por ICC) destes desfechos compostos contribuíram para os efeitos favoráveis de **candesartana cilexetila** no CHARM-Alternativo e CHARM-Adicionado. Os efeitos favoráveis indicados no CHARM-Preservado foram devidos à redução da hospitalização por ICC.

Mortalidade por todas as causas também foi avaliada nas populações agrupadas do CHARM-Alternativo e CHARM-Adicionado (RR 0,88, IC 95% 0,79-0,98,  $p = 0,018$ ) e em todos os três estudos (RR 0,91, IC 95% 0,83-1,00,  $p = 0,055$ ).

O tratamento com **candesartana cilexetila** resultou em uma melhora da classe funcional NYHA no CHARM-Alternativo e CHARM-Adicionado ( $p = 0,008$  e  $p = 0,020$  respectivamente).

Os efeitos benéficos de **candesartana cilexetila** na mortalidade cardiovascular e hospitalização por ICC foram consistentes, independentemente da idade, sexo e medicação concomitante. A **candesartana cilexetila** também foi eficaz em pacientes tomando concomitantemente betabloqueadores e inibidores da ECA, e os benefícios foram obtidos mesmo se os pacientes estavam ou não tomando inibidores da ECA na dose recomendada pelas diretrizes de tratamento.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

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 outros transtornos cardiovasculares.

Também exerce um importante papel na patogênese da hipertrofia e lesões de órgãos alvo. Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II, como a vasoconstrição, estimulação da aldosterona, regulação da homeostase do sal e da água e a estimulação do crescimento celular, são mediados via receptor do tipo I ( $AT_1$ ).

A **candesartana cilexetila** é um pró-fármaco adequado para o uso oral, 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  $AT_1$ , com forte ligação e lenta dissociação dos mesmos, não tendo atividade agonista.

A candesartana não inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA), que converte a angiotensina I para angiotensina II e degrada a bradicinina. Como não há efeito na degradação da bradicinina, é improvável que os antagonistas dos receptores de angiotensina II sejam associados com tosse.

Em estudos clínicos controlados que compararam **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  $AT_1$  da angiotensina II resulta em aumento dose-relacionada da atividade da renina plasmática, das concentrações de angiotensina I e angiotensina II e em uma diminuição da concentração plasmática de aldosterona.

#### Propriedades Farmacocinéticas

##### - Absorção e distribuição

Após a administração oral, a candesartana cilexetila é convertida para substância ativa candesartana. A biodisponibilidade absoluta da candesartana é de aproximadamente 40% após uma solução oral de candesartana cilexetila. A biodisponibilidade relativa dos comprimidos em comparação com a solução oral é de aproximadamente 34%, com variabilidade muito pequena. O pico médio de concentração plasmática ( $C_{max}$ )

ocorre entre 3-4 horas após a ingestão do comprimido. As concentrações séricas da candesartana aumentam linearmente com o aumento das doses na faixa de dose terapêutica. Não foram observadas diferenças relacionadas ao sexo na farmacocinética da candesartana. A área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (AUC) não é significativamente afetada por alimentos.

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

#### **- Metabolismo e eliminação**

A candesartana é principalmente eliminada inalterada pelas vias urinária e biliar e apenas uma pequena parte é eliminada pelo 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 de eliminação da candesartana é de aproximadamente 9 horas. Não há acúmulo após a administração de doses múltiplas.

A depuração plasmática total da candesartana é aproximadamente de 0,37 mL/min/kg, com uma depuração renal de cerca de 0,19 mL/min/kg. A eliminação renal da candesartana ocorre tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa.

Seguindo uma dose oral de candesartana cilexetila marcada com <sup>14</sup>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.

#### **- Populações especiais**

Em idosos (acima de 65 anos), tanto a C<sub>max</sub> quanto 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 de eventos adversos são semelhantes após a administração de candesartana cilexetila em pacientes jovens e idosos.

Em pacientes com alterações renais de leve a moderada, a C<sub>max</sub> e a AUC da candesartana aumentaram com doses repetidas em aproximadamente 50% e 70%, respectivamente, mas a meia-vida (t<sub>1/2</sub>) não foi alterada em comparação aos pacientes com a função renal normal. As alterações correspondentes nos pacientes com alterações renais graves foram cerca de 50% e 110%, respectivamente. A t<sub>1/2</sub> de eliminação da candesartana foi aproximadamente o dobro nos pacientes com alterações renais graves. A farmacocinética em pacientes que fazem hemodiálise foi similar àquela dos pacientes com alterações renais graves (ver item “Posologia e Modo de Usar”).

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

Há apenas experiência limitada do uso em pacientes com alterações hepáticas graves e/ou colestase (ver item “Posologia e Modo de Usar”).

#### **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-se reversíveis em animais adultos. 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.

Não houve evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

#### **Tempo estimado para início da ação terapêutica**

Após a administração de uma única dose de **candesartana cilexetila**, o início do efeito anti-hipertensivo geralmente ocorre dentro de 2 horas. Com o tratamento contínuo, a redução máxima da pressão sanguínea com qualquer dose geralmente é atingida dentro de 4 semanas e é mantida durante o tratamento prolongado. A **candesartana cilexetila** administrada uma vez ao dia promove uma efetiva e suave redução da pressão sanguínea ao longo de 24 horas com pequena diferença entre os efeitos máximo e mínimo no intervalo de dose (Lacourcière Y & Asmar R. *Am J Hypertens* 1999;12:1181-7).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à candesartana ou a qualquer componente da fórmula; durante a gravidez e lactação (ver item Advertências e Precauções); alterações hepáticas graves e/ou colestase; pacientes com *diabetes mellitus* (tipo I ou II) ou insuficiência renal moderada a grave (TGF < 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e que fazem uso de medicamentos contendo alisquireno.

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

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Hipotensão

Hipotensão pode ocorrer durante o tratamento com **candesartana cilexetila** em pacientes com insuficiência cardíaca. Como descrito para outros agentes que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona, isso também pode ocorrer em pacientes hipertensos com depleção do volume intravascular. Deve-se ter cuidado no início da terapia, corrigindo-se a hipovolemia.

##### **Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com medicamentos contendo alisquireno**

O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela combinação de candesartana cilexetila com alisquireno não é recomendado uma vez que há um risco aumentado de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal.

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<sup>2</sup>) (ver item Contraindicações).

##### **Estenose da artéria renal**

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

##### **Alterações renais**

Assim como com outros agentes inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, alterações na função renal podem ser previstas em pacientes suscetíveis tratados com **candesartana cilexetila**. Quando **candesartana cilexetila** é usado em pacientes hipertensos com alterações renais graves, deve-se considerar a monitoração periódica dos níveis séricos de potássio e de creatinina. Há experiências muito limitadas em pacientes com alterações renais muito graves ou em fase terminal (isto é, depuração de creatinina <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área corpórea). A avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca deve incluir exames periódicos da função renal. Durante titulação de dose de **candesartana cilexetila**, é recomendada monitoração dos níveis séricos de creatinina e potássio.

##### **Transplante renal**

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

##### **Alterações hepáticas**

Há apenas experiência limitada do uso em pacientes com alterações hepáticas graves e/ou colestase.

##### **Estenose das válvulas mitral e aórtica (cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva)**

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

##### **Hipercalemia**

Com base nas experiências do uso de outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso concomitante de **candesartana cilexetila** com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que podem aumentar os níveis de potássio (como heparina), pode levar a aumentos de potássio sérico em pacientes hipertensos.

Pode ocorrer hipercalcemia em pacientes com insuficiência cardíaca tratados com **candesartana cilexetila**. Durante o tratamento com **candesartana cilexetila** em pacientes com insuficiência cardíaca, recomenda-se monitoração periódica do potássio sérico, especialmente quando é administrado concomitantemente com inibidores da ECA e diuréticos poupadores de potássio como a espironolactona.

### **Anestesia e cirurgia**

Pode ocorrer hipotensão durante anestesia e cirurgias em pacientes tratados com antagonistas da angiotensina II, devido ao bloqueio do sistema renina-angiotensina. Muito raramente, a hipotensão pode ser grave a ponto de justificar o uso de fluidos intravenosos e/ou vasopressores.

### **Geral**

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.

### **Gravidez**

O uso de **candesartana cilexetila** é contraindicado durante a gravidez.

Pacientes recebendo **candesartana cilexetila** devem estar cientes de que, antes de considerar a possibilidade de engravidar, devem-se discutir as opções adequadas para o tratamento com o médico. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com **candesartana cilexetila** deve ser interrompido imediatamente e, se for o caso, a 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 angiotensina II é conhecida por induzir fetotoxicidade humana (redução da função renal, oligoâmnios, retardamento na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão e hipercalcemia) (ver item Dados de segurança pré-clínica).

### **Lactação**

Não se sabe se a candesartana é excretada no leite humano. Entretanto, a candesartana é excretada no leite de ratas que estão amamentando. Devido ao potencial de efeitos adversos nos lactentes, se o uso de **candesartana cilexetila** for considerado essencial, o aleitamento materno deve ser descontinuado (ver item contraindicações).

### **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.**

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

O efeito de **candesartana cilexetila** na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas não foi estudado, mas baseado em suas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que **candesartana cilexetila** afete estas capacidades. É preciso verificar a reação ao medicamento antes de dirigir veículos ou operar máquinas, porque pode ocorrer tontura ou fadiga durante o tratamento.

Este medicamento contém lactose (69,568 mg/comprimidos de 8 mg; 139,136 mg/comprimidos de 16 mg), portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância a lactose.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A combinação de candesartana cilexetila com medicamentos contendo alisquireno é contraindicado em pacientes com *diabetes mellitus* (tipo I ou II) ou insuficiência renal moderada a grave (TGF <

60mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e não é recomendado em outros pacientes (ver itens Contraindicações e Advertências e Precauções).

As seguintes substâncias foram investigadas em estudos de farmacocinética clínica: hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino e enalapril. Não foi identificada interação farmacocinética de relevância clínica com candesartana cilexetila.

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

O efeito anti-hipertensivo de antagonistas dos receptores de angiotensina II, incluindo a **candesartana cilexetila**, 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 problemas pré-existent na função renal. 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 anti-hipertensivo de **candesartana cilexetila** pode ser aumentado por outros anti-hipertensivos. A biodisponibilidade da candesartana não é afetada por alimentos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A **candesartana cilexetila** deve ser armazenado na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15-30°C). Candesartana cilexetila tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o na embalagem original.**

### Características físicas

**candesartana cilexetila** 8 mg: comprimido circular, biconvexo, rosa, manchado, com a gravação “8” em uma das faces e com vinco na outra.

**candesartana cilexetila** 16 mg: comprimido circular, biconvexo, rosa, manchado, com a gravação “16” em uma das faces e com vinco na outra.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de **candesartana cilexetila** devem ser administrados 1 vez ao dia, por via oral, com ou sem a ingestão de alimentos.

### Hipertensão

**Dose inicial:** 8 mg, 1 vez ao dia.

**Dose de manutenção:** 8 mg, 1 vez ao dia, podendo ser aumentada para 16 mg, 1 vez ao dia. Para pacientes que requerem uma maior redução da pressão sanguínea, a dose pode ser aumentada para 32 mg, 1 vez ao dia.

O efeito anti-hipertensivo máximo é atingido dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

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

**Uso em idosos:** não é necessário ajuste de dose inicial em idosos.

**Uso em pacientes com alterações renais:** não é necessário ajuste de dose inicial em pacientes com alterações renais de leve a moderada (depuração de creatinina  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área corpórea).

Em pacientes com alterações renais graves (depuração de creatinina  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área corpórea), a experiência clínica é limitada, devendo-se considerar uma dose inicial de 4 mg.

**Uso em pacientes com alterações hepáticas:** titulação de dose é recomendada em pacientes com doença hepática crônica de leve a moderada e, uma dose inicial de 4 mg deve ser considerada. A **candesartana cilexetila** não deve ser usada em pacientes com alterações hepáticas graves e/ou colestase (ver item Contraindicações).

**Terapia concomitante:** **candesartana cilexetila** pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos (ver item “Características Farmacológicas”).

### **Insuficiência Cardíaca**

A dose inicial usual recomendada de **candesartana cilexetila** é de 4 mg uma vez ao dia. A titulação para a dose alvo de 32 mg uma vez ao dia ou para a maior dose tolerada é realizada dobrando-se a dose em intervalos de pelo menos 2 semanas (ver item “Advertências e Precauções”).

**Populações especiais:** não é necessário ajuste de dose inicial para pacientes idosos ou pacientes com alterações renais ou hepáticas.

**Terapia concomitante:** **candesartana cilexetila** pode ser administrada com outro tratamento para insuficiência cardíaca incluindo inibidores da ECA, betabloqueadores, diuréticos e digitálicos ou uma associação desses medicamentos (ver item “Propriedades Farmacodinâmicas”).

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

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de **candesartana cilexetila**, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Tratamento da Hipertensão**

Em estudos clínicos controlados os eventos adversos foram leves e transitórios e comparáveis aos do placebo. A incidência geral de eventos adversos não mostrou associação com dose, idade ou sexo. As suspensões do tratamento em decorrência de eventos adversos foram semelhantes com **candesartana cilexetila** (3,1%) e placebo (3,2%).

Achados laboratoriais: em geral, não foram detectadas influências clinicamente importantes de **candesartana cilexetila** nas variáveis de rotina de laboratório. Assim como para outros inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram observadas pequenas reduções nos níveis de hemoglobina. Foram observados aumentos nos níveis de creatinina, ureia ou potássio e diminuição nos níveis de sódio. Foi relatado aumento de ALT sérica (TGP – transaminase glutâmico-pirúvica) como evento adverso, numa frequência um pouco maior com **candesartana cilexetila** do que com o placebo (1,3% versus 0,5%). Não é necessário monitoramento de rotina de variáveis laboratoriais para pacientes recebendo **candesartana cilexetila**. Entretanto, em pacientes com alterações renais graves, deve-se considerar monitoração periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina.

### **Tratamento de Insuficiência Cardíaca**

O perfil de experiência adversa do 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 programa clínico CHARM, que comparou doses de **candesartana cilexetila** de até 32 mg (n=3.803) com placebo (n=3.796), 21,0% do grupo da **candesartana cilexetila** e 16,1% do grupo do placebo, descontinuaram o tratamento devido a 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: insuficiência renal.



Achados laboratoriais: aumentos nos níveis de creatinina, ureia e potássio. É recomendada monitoração periódica dos níveis séricos de creatinina e potássio (ver item “Advertências e Precauções”).

#### **Pós-comercialização**

As seguintes reações adversas foram relatadas muito raramente (<1/10.000) na pós-comercialização:

- Alterações dos sistemas sanguíneo e linfático: leucopenia, neutropenia e agranulocitose.
- Alterações metabólicas e nutricionais: hipercalcemia, hiponatremia.
- Alterações do sistema nervoso: tontura.
- Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: tosse.
- Alterações hepatobiliares: aumento das enzimas hepáticas, função hepática alterada ou hepatite.
- Alterações na pele e tecido subcutâneo: angioedema, exantema, urticária e prurido.
- Alterações do tecido musculoesquelético, conectivo e doenças ósseas: dor lombar.
- Alterações renais e urinárias: alterações renais, incluindo insuficiência renal em pacientes suscetíveis (ver item “Advertências e Precauções”).

**Em caso 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**

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

### **Tratamento**

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, por exemplo.

Substâncias simpatomiméticas podem ser administradas se as medidas mencionadas acima não forem suficientes.

É pouco provável que a candesartana seja 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.: 1.0047.0476

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/08/2013.**

Registrado e Importado por:

**Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.**

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Fabricado por:

**Lek Pharmaceuticals D.D.**

Ljubljana - Eslovênia



Logo SAC 0800 4009192