

BULA CANDESARTANA CILEXETILA DIMENSÕES: 160 x 300 mm - ABERTA
Arquivo: 46023224 BU CANDESARTANA.indd Plataforma: PC - Software: InDesign CS Cod. Sandoz: 46023224 Cod. Ean: Ident code: Pharmacode: 1034 Prova nº: 02 - Data: 14.05.2010 Finalização: 14.05.2010
Nº de Cores: 1 x 1 cores ■ Pantone Black

ALTERAÇÕES NA ARTE-FINAL  
- Lançamento

ATENÇÃO: As cores destas provas são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação.

Departamentos	Restrição	Aprovado	Data Recebimento	Data Saída
Design 1				
Design 2				
Assuntos Regulatórios				
Quality Compliance				
Marketing				
Embalagem				

Dizeres de texto: 11/05/2010

# candesartana cilexetila


**SANDOZ**

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimido 8 mg. Embalagem contendo 30 ou 60 comprimidos.  
Comprimido 16 mg. Embalagem contendo 30 ou 60 comprimidos.

## USO ORAL USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

**Cada comprimido de 8 mg contém:**  
candesartana cilexetila ..... 8 mg  
excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(lactose monoidratada, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, amido, povidona, carragenina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio)

**Cada comprimido de 16 mg contém:**  
candesartana cilexetila ..... 16 mg  
excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(lactose monoidratada, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, amido, povidona, carragenina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio)

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento, ele informa sobre as propriedades deste medicamento. Se persistirem dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico.**

**Antes de utilizar o medicamento, confira o nome do rótulo e não administre caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem.**

### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A **candesartana cilexetila** tem como ação esperada a redução de pressão sanguínea arterial. 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.

### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

A **candesartana cilexetila** está indicada como monoterapia ou em combinação com outras medicações anti-hipertensivas, como diuréticos tiazídicos e os antagonistas do cálcio, para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial leve, moderada e grave.

### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento está contra-indicado para o tratamento de pacientes com conhecida hipersensibilidade à candesartana ou qualquer componente da fórmula. É contra-indicado durante a gravidez e lactação. É também contra-indicado para crianças 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.

**Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe seu médico se ocorrer gravidez ou se iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.**

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis. Informe ao médico e você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

### NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE

### COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A **candesartana cilexetila** deve ser administrada uma vez ao dia com ou sem alimentos.  
Características organolépticas: comprimidos cor de rosa.

**Para dosagem: vide o item POSOLOGIA em INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE.**

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. A data de fabricação e o prazo de validade estão impressos na embalagem externa do produto.**

**QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**  
Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Os efeitos desagradáveis ocasionais são: dor de cabeça, infecções respiratórias, dor nas costas e tontura.

### O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Em caso de superdose procure um centro de controle de intoxicação ou socorro médico.

### ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15 - 30°C).

### TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A candesartana é antagonista do receptor da angiotensina II, seletivo para receptores AT<sub>1</sub> e não apresenta atividade agonista.

A **candesartana cilexetila** é um fármaco rapidamente hidrolisado durante absorção no trato gastrointestinal em candesartana, substância ativa. Possui fórmula molecular C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> e peso molecular 610,67.

## Farmacodinâmica

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

A **candesartana cilexetila** é um medicamento adequado para uso oral, sendo rapidamente convertido à droga ativa candesartana, por hidrólise durante a absorção no trato gastrointestinal. A **candesartana cilexetila** é antagonista do receptor da angiotensina II, seletivo para receptores AT<sub>1</sub>, com forte ligação e fraca dissociação do receptor. Não apresenta atividade agonista. A **candesartana cilexetila** não inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA) quando converte angiotensina I para angiotensina II e degrada bradicinina. Uma vez que não tem efeito sobre a ECA e não potencializa a bradicinina ou uma substância P, os antagonistas dos receptores da angiotensina II parecem não estar associados com ocorrência de tosse. A **candesartana cilexetila** não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais, ou canais de íons conhecidos por serem importantes na regulação cardiovascular.

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, embora a frequência cardíaca, o volume de ejeção e débito cardíaco não sejam afetados. Não há indícios de hipotensão grave com a primeira dose ou efeito rebote após a interrupção do tratamento.

A **candesartana cilexetila** é efetiva em todos os graus de hipotensão. 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 dentro de 24 horas do intervalo da dose, com curva vale-pico que justifica a dose única diária. A **candesartana cilexetila** pode ser combinada com outras medicações anti-hipertensivas, como os diuréticos tiazídicos e os antagonistas de cálcio, para melhorar a eficácia.

A **candesartana cilexetila** é efetiva nos pacientes independentemente da idade e do sexo. A **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. A **candesartana cilexetila** não altera o perfil lipídico ou a glicemia.

## Farmacocinética

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<sub>max</sub>) 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 vs a curva de tempo de candesartana não é significativamente afetada pelo alimento.

A candesartana liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (mais que 99%). O volume aparente de distribuição de candesartana é de 0,11/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 de 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. Seguindo-se a uma dose oral de **candesartana cilexetila** marcada com <sup>14</sup>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<sub>max</sub> 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:** pacientes com insuficiência renal leve a moderada, as C<sub>max</sub> e AUC de candesartana aumentam com a administração de doses repetidas em aproximadamente 50 a 70%, respectivamente; mas a meia-vida terminal não é alterada, quando comparados com pacientes com função renal normal. Em pacientes com insuficiência renal severa (depuração de creatinina <30ml/min/1,73 m<sup>2</sup> área corporal) essas alterações são de 50% a 100% respectivamente; 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:** pacientes não foram observadas alterações na farmacocinética de candesartana.

## INDICAÇÕES

A **candesartana cilexetila** está indicada como monoterapia ou em combinação com outras medicações anti-hipertensivas como os diuréticos tiazídicos e os antagonistas de cálcio para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial leve, moderada e grave.

## CONTRA-INDICAÇÕES

A **candesartana cilexetila** é contra-indicada a pacientes com conhecida hipersensibilidade à candesartana ou a qualquer componente da fórmula.

BULA CANDESARTANA CILEXETILA  
DIMENSÕES: 160 x 300 mm - ABERTA

Arquivo: 46023224 BU CANDESARTANA.indd  
Plataforma: PC - Software: InDesign CS  
Cod. Sandoz: 46023224  
Cod. Ean:  
Ident code:  
Pharmacode: 1034  
Prova nº: 02 - Data: 14.05.2010  
Finalização: 14.05.2010

Nº de Cores: 1 x 1 cores  
■ Pantone Black

ATENÇÃO: As cores destas provas são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação.

ALTERAÇÕES NA ARTE-FINAL  
- Lançamento

Departamentos	Restrição	Aprovado	Data Recebimento	Data Saída
Design 1				
Design 2				
Assuntos Regulatórios				
Quality Compliance				
Marketing				
Embalagem				

Dizeres de texto: 11/05/2010

1034

**Gravidez:** este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez devido aos possíveis eventos adversos. A amamentação deve ser descontinuada caso o tratamento com **candesartana cilexetila** seja considerada essencial (vide advertências).

**MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

A **candesartana cilexetila** deve ser administrada uma vez ao dia com ou sem alimentos. O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15 - 30°C).

**POSOLOGIA**

A dose recomendada é de 4 a 8 mg, uma vez ao dia. A dose de manutenção de **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 iniciado com 8 mg, a que requeram 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, recomenda-se associação com diurético tiazídico. A **candesartana cilexetila** deve ser administrada 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 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  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> de área corpórea). Em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> 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. A **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:** A **candesartana cilexetila** pode ser administrada com outros agentes anti-hipertensivos.

**ADVERTÊNCIAS**

**Uso na gravidez:** A **candesartana cilexetila** é contra-indicada durante a gravidez. Embora não existam experiências do 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 segundo ou terceiro trimestres de gestação. A **candesartana cilexetila** não deve ser administrada durante a gravidez. Se a gravidez for diagnosticada durante o tratamento, o uso de **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.

**Precauções**

**Estenose de artéria renal:** outras medicações que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, isto é, inibidores da enzima conversora da 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. Enquanto não há confirmação, isto também pode ocorrer potencialmente 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.

Concomitantemente a administração 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 de 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 realizado transplante renal recentemente.

**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.

**Gravidez e lactação:** ver contra-indicações e advertências.

**USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

Pacientes idosos (acima de 65 anos) apresentam C<sub>max</sub> e AUC de **candesartana** aumentadas quando comparados com pacientes mais jovens.

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.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foi identificada qualquer interação medicamentosa de relevância clínica com as substâncias testadas: hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol, levonogestrel), 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

**Diuréticos poupadores de potássio:** a administração concomitante de **candesartana cilexetila** com diuréticos poupadores de potássio, suplementos à base de potássio, substitutos do sal ou outras substâncias (ex.: heparina) pode resultar em aumento dos níveis séricos de potássio. Caso a administração dessas substâncias seja estritamente 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% vs 0,5%) Não é necessário monitoramento de rotina com exames laboratoriais em pacientes recebendo **candesartana cilexetila**.

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

**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

**SUPERDOSE**

**Sintomas:** embora não haja experiências de superdosagem com a **candesartana cilexetila**, baseado nas propriedades farmacológicas, a principal manifestação de uma superdosagem, provavelmente, seria a 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 da supina, com pernas elevadas. Se isso não for suficiente, o volume plasmático deve ser aumentado por infusão de, por exemplo, solução salina isotônica. Medicações simpatomiméticas podem ser administradas se as medidas mencionadas acima não forem suficientes.

**Para sua segurança, não descarte a bula e o cartucho até o uso total deste medicamento.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. M.S.: 1.0047.0476

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha  
CRF-PR nº 16.006

Fabricado por:  
Lek Pharmaceuticals D.D.  
Liubliana - Eslovênia

Importado por:  
**Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.**  
Rodovia Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé - PR  
C.N.P.J.: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira

 **SANDOZ**<sup>®</sup>  
Uma decisão saudável

Código: 46023224 Laetus: 1034 Dimensões: 160 x 300mm

 **SAC**  
0800 4009192

1034