



## BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**BLOPRESS®**  
candesartana cilexetila

#### APRESENTAÇÕES

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

#### VIA ORAL

#### USO ADULTO

##### Composição

Cada comprimido de BLOPRESS® 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 BLOPRESS® 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® é indicado para o tratamento da hipertensão arterial estágios 1 a 3 como monoterapia ou em combinação com outras medicações anti-hipertensivas, como os diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida) e os antagonistas de cálcio (ex: anlodipino, nifedipino)

BLOPRESS® 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.<sup>1</sup>

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



hipertensão. O tratamento com candesartana resultou em uma redução significativa do risco relativo de 42%, em comparação com outros anti-hipertensivos, apesar da pouca diferença na redução da pressão arterial <sup>2</sup>.

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 após uma dose esquecida. 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 após esquecimento da dose. <sup>3</sup>

Outro estudo multicêntrico, randomizado e controlado avaliou a ação da candesartana (n=83) comparada com o placebo (n=78) na homeostase da glicose e no perfil lipídico sérico em hipertensos estágio 1 com diabetes tipo II. Os autores evidenciaram que nesses pacientes, a administração de candesartana, na dose de 8-16 mg por 12 semanas, não afeta a homeostase da glicose e dos lipídios. A pressão arterial foi controlada na maioria dos pacientes e a terapia foi bem tolerada. <sup>4</sup>

#### **Insuficiência cardíaca**

No estudo AIMS foi investigada a eficácia e segurança de candesartana cilexetila adicionada ao tratamento da insuficiência cardíaca (IC) na prática diária. O estudo AIMS foi um estudo aberto, multicêntrico que avaliou 414 pacientes com insuficiência cardíaca (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 da IC; 91% dos pacientes receberam betabloqueadores.

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 betabloqueadores, 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. <sup>5</sup>

#### **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. Lacourcie’re 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

#### Farmacodinâmica

A candesartana cilexetila é um antagonista do receptor da angiotensina II.

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 lesões 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 (AT<sub>1</sub>).

BLOPRESS® 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 AT<sub>1</sub>, 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 (AT<sub>1</sub>) 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.

BLOPRESS® comprimidos uma vez ao dia promove a redução efetiva e gradativa da pressão arterial 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.



A redução mínima da pressão arterial (sistólica/diastólica) foi de 13,1/10,5 mmHg com candesartana cilexetila 32 mg uma vez ao dia e 10,0/8,7 mmHg com losartana potássica 100 mg uma vez ao dia (diferença na redução da pressão arterial de 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Quando BLOPRESS® é usado concomitantemente com hidroclorotiazida, fornece uma redução adicional da pressão arterial. Um maior efeito antihipertensivo também é observado quando candesartana cilexetila é combinada com anlodipino ou felodipino.

Os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona apresentam efeitos antihipertensivos menos pronunciados em pacientes negros (geralmente uma população com baixos níveis de renina) em comparação aos pacientes não negros. Este também é o caso para candesartana cilexetila. Em um estudo clínico aberto com 5.156 pacientes com hipertensão diastólica, a redução da pressão arterial durante tratamento com candesartana cilexetila foi significativamente menor em pacientes negros em comparação aos não negros (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

A candesartana cilexetila aumenta o fluxo sanguíneo renal e não produz efeitos ou aumenta a taxa 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 e diabéticos 2 e microalbuminúria, o tratamento antihipertensivo 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%).

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 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 (classe funcional 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)  $\leq 40\%$  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)  $\leq 40\%$  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. Após 6 meses de tratamento, 63% dos pacientes ainda em tratamento com candesartana cilexetila (89%) estavam na dose alvo de 32 mg.

No CHARM-Alternative, o *endpoint* composto da mortalidade cardiovascular ou primeira hospitalização por insuficiência cardíaca, 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%. Dos pacientes tratados com candesartana cilexetila, 33,0% (IC de 95%: 30,1 a 36,0) e dos pacientes tratados com placebo, 40,0% (IC de 95%: 37,0 a 43,1) apresentaram este *endpoint*, diferença absoluta de 7,0% (IC de 95%: 11,2 a 2,8). Quatorze pacientes necessitaram de tratamento por todo o estudo para impedir a morte do paciente por um evento cardiovascular ou da hospitalização para tratamento de insuficiência cardíaca. O *endpoint* composto por todas as causas de mortalidade ou primeira hospitalização por insuficiência cardíaca, foi também significativamente reduzido com candesartana (taxa de risco 0,80, 95% CI 0,70 – 0,92, p=0,001). Dos pacientes tratados com candesartana cilexetila, 36,6% (IC de 95%: 33,7 a 39,7) e dos pacientes tratados com placebo, 42,7% (IC de 95%: 39,6 a 45,8) apresentaram este *endpoint*, diferença absoluta de 6,0% (IC de 95%: 10,3 a 1,8). Ambos os componentes de mortalidade e morbidade (hospitalização por ICC) destes *endpoints* compostos contribuíram para os efeitos favoráveis de candesartana cilexetila. 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 primeira hospitalização por insuficiência cardíaca 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%. Dos pacientes tratados com candesartana cilexetila, 37,9% (IC de 95%: 35,2 a 40,6) e dos pacientes tratados com placebo, 42,3% (IC de 95%: 39,6 a 45,1) apresentaram este *endpoint*, diferença absoluta de 4,4% (IC de 95%: 8,2 a 0,6). Vinte e três pacientes precisaram ser tratados durante todo o estudo para impedir a morte do paciente por um evento cardiovascular ou da hospitalização para tratamento de insuficiência cardíaca. O *endpoint* composto por todas as causas de mortalidade ou hospitalização inicial por insuficiência cardíaca foram também significativamente reduzidos com candesartana (taxa de risco 0,87, 95% CI 0,78 – 0,98, p=0,021). Dos pacientes tratados com candesartana cilexetila, 42,2% (IC de 95%: 39,5 a 45,0) e dos pacientes tratados com placebo, 46,1% (IC de 95%: 43,4 a 48,9) apresentaram este *endpoint*, diferença absoluta de 3,9% (IC de 95%: 7,8 a 0,1). Ambos os componentes de mortalidade e morbidade destes *endpoints* compostos contribuíram para os efeitos favoráveis de candesartana cilexetila. 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 (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 IC são independentes da idade, sexo e medicação concomitante. Candesartana foi também efetiva em pacientes tomando concomitantemente betabloqueadores 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.

Dois estudos clínicos de grande porte, randomizados e controlados (ONTARGET (estudo clínico de *endpoint* com telmisartana isoladamente e em combinação com ramipril) e VA NEPHRON-D (Nefropatia no diabetes no Veterans Affairs)) examinaram o uso da combinação de um inibidor da ECA com um bloqueador de receptor de angiotensina II.

ONTARGET foi um estudo realizado em pacientes com antecedentes de doença cardiovascular ou vascular cerebral, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhado por evidências de lesão de órgãos-alvo. VA NEPHRON-D foi um estudo em pacientes que apresentavam diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não demonstraram efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, ao passo que um maior risco de hipercalcemia, lesão renal aguda e/ou hipotensão foi observado em comparação com monoterapia. Considerando suas propriedades farmacodinâmicas similares, estes resultados também são relevantes para outros inibidores da ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina II.

Portanto, inibidores da ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina II não deverão ser utilizados concomitantemente em pacientes que apresentam nefropatia diabética.

ALTITUDE (estudo clínico de alisquireno no diabetes tipo 2, utilizando *endpoints* de doença cardiovascular e renal) foi desenhado para testar o benefício da adição de alisquireno a uma terapia padrão de um inibidor da ECA ou um bloqueador do receptor de angiotensina II em pacientes que apresentam diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia crônica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo foi encerrado precocemente devido a um maior risco de resultados adversos. Morte cardiovascular e acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo alisquireno em comparação ao grupo placebo, e os eventos adversos e eventos adversos sérios de interesse (hipercalcemia, hipotensão e disfunção renal) foram relatados mais frequentemente no grupo alisquireno em comparação ao grupo placebo.

### Farmacocinética

**Absorção:** após a administração oral, candesartana cilexetila é convertida na droga ativa candesartana. A biodisponibilidade absoluta de candesartana é de aproximadamente 40% após uma solução oral de candesartana cilexetila. A biodisponibilidade relativa da formulação em comprimidos em comparação à mesma solução oral é de aproximadamente 34% com muito pouca variabilidade. 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. As concentrações séricas de candesartana são elevadas linearmente conforme o aumento das doses na faixa de dose terapêutica. Não foram observadas diferenças relacionadas ao sexo na farmacocinética de candesartana. A área sob a curva de concentração sérica *versus* tempo (AUC) de candesartana não é afetada significativamente 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 na forma não metabolizada na urina e bile, e apenas em menor quantidade eliminada por metabolismo hepático (CYP2C9). Os estudos de interação disponíveis não indicam efeito na CYP2C9 e CYP3A4, porém o efeito em outras isoenzimas do citocromo P450 é atualmente desconhecido. Com base nos dados *in vitro*, não seria esperada ocorrência de interação *in vivo* com fármacos cujo metabolismo depende das isoenzimas do citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. 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 <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.

**Pacientes idosos:** pacientes idosos (acima de 65 anos) apresentam  $C_{máx}$  e AUC de candesartana cilexetila aumentadas, aproximadamente 50% e 80% respectivamente, quando comparados com pacientes mais jovens. Entretanto, a resposta da pressão arterial e a incidência de eventos adversos são similares após uma determinada dose de candesartana em pacientes jovens e idosos.

**Comprometimento da função renal:** em pacientes com comprometimento renal leve a moderado, a  $C_{máx}$  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. As alterações correspondentes em pacientes com comprometimento renal grave foi de aproximadamente 50% e 110%, respectivamente. Em pacientes com comprometimento renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> área corporal), a meia-vida terminal de candesartana praticamente dobra. A farmacocinética da candesartana em pacientes sob hemodiálise é semelhante à apresentada por pacientes com comprometimento renal grave.

**Comprometimento da função hepática:** em dois estudos, ambos incluindo pacientes com comprometimento hepático leve a moderado, houve aumento na AUC média de candesartana de aproximadamente 20% em um estudo e de 80% no outro estudo. Não há experiência em pacientes com comprometimento hepático grave.

**Geriátricos e Sexo:** a farmacocinética de candesartana cilexetila foi estudada em idosos (acima de 65 anos) e em ambos os sexos. A concentração plasmática de candesartana cilexetila foi mais elevada em idosos ( $C_{máx}$  aproximadamente 50% mais elevada e AUC aproximadamente 80% mais elevada), em comparação a indivíduos mais jovens tratados com a mesma dose. A farmacocinética de candesartana cilexetila foi linear em idosos, e candesartana cilexetila e seu metabólito inativo não se acumularam no plasma destes indivíduos após a administração uma vez ao dia. Não é necessário ajuste de dose inicial. Não há diferença na farmacocinética de candesartana cilexetila entre os indivíduos dos sexos masculino e feminino.

**Insuficiência hepática:** a farmacocinética de candesartana foi comparada em pacientes com comprometimento hepático leve e moderado e voluntários saudáveis correspondentes após uma dose oral única de 16 mg de candesartana cilexetila. O aumento na AUC para candesartana



cilexetila foi de 30% em pacientes com comprometimento hepático leve (Child-Pugh A) e 145% em pacientes com comprometimento hepático moderado (Child-Pugh B). O aumento na  $C_{\text{máx}}$  para candesartana cilexetila foi de 56% em pacientes com comprometimento hepático leve e 73% em pacientes com comprometimento hepático moderado. A farmacocinética após administração de candesartana cilexetila não foi investigada em pacientes com comprometimento hepático grave. Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com comprometimento hepático leve. Em pacientes hipertensos com comprometimento hepático moderado, deve-se considerar o início de candesartana cilexetila em dose mais baixa.

**Interações Medicamentosas:** não foram identificadas interações medicamentosas de significância clínica. Os compostos investigados nos estudos de farmacocinética clínica incluem hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (isto é, etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino e enalapril.

**Dados de segurança não clínica:**

**Toxicologia e / ou Farmacologia animal**

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 ureia 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 em camundongos foi observada no final da gravidez em doses 15 vezes maiores do que a dose em humanos.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel crucial no desenvolvimento do rim. Foi demonstrado que o bloqueio do SRAA leva ao desenvolvimento renal anormal em camundongos muito jovens. A administração de fármacos que atuam diretamente sobre o SRAA podem alterar o desenvolvimento renal normal.

**Carcinogênese e mutagênese**

A candesartana cilexetila e seu metabólito O-desetil foram positivos para genotoxicidade no ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em pulmões de hamsters chineses (CHL). Nenhum dos compostos foi positivo no ensaio de mutagênese microbiana de Ames ou ensaio *in vitro* de células de linfoma de camundongos. A candesartana cilexetila (porém não seu metabólito O-desetil) também foi avaliada no ensaio de mutação gênica de ovários de hamsters chineses (CHO), em ambos os casos com resultados negativos. Candesartana cilexetila foi avaliada no teste de Ames, ensaios *in vitro* de síntese não programada de DNA em células de linfoma de camundongos e hepatócitos de ratos e teste *in vivo* em micronúcleo de camundongos, em cada caso com resultados negativos. A candesartana cilexetila não foi avaliada no ensaio de aberração cromossômica em CHL ou ensaio de mutação gênica em CHO.

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® é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade à candesartana cilexetila ou a qualquer componente da fórmula.
- Gravidez e lactação.
- BLOPRESS® em combinação com medicamentos à base de alisquireno é contraindicado para pacientes com diabetes mellitus e com comprometimento renal moderado a grave (GFR < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

**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

**Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com medicamentos contendo alisquireno:** existem evidências de que o uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II ou alisquireno com candesartana cilexetila aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda). Portanto, o bloqueio duplo do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina II ou alisquireno não é recomendado.

Se a terapia de bloqueio duplo for considerada absolutamente necessária, só deve ocorrer sob acompanhamento médico rigoroso e função renal, eletrólitos e pressão arterial devem ser rigorosamente monitorados.

**Terapia concomitante com inibidores da ECA na insuficiência cardíaca:** o risco de reações adversas, principalmente hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda) podem aumentar quando BLOPRESS® é utilizado em combinação com inibidores da ECA. Não é recomendada a combinação tripla entre inibidores da ECA, antagonistas de receptores mineralocorticoides e candesartana. Quando necessário, o uso dessas combinações deve ser supervisionado por um médico e função renal, eletrólitos e pressão arterial devem ser rigorosamente monitorados.

Os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

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

**Uso em crianças:** a segurança de BLOPRESS® não foi estabelecida (não há experiência clínica).

**Uso na gravidez:** BLOPRESS® não deve ser utilizado durante a gravidez. Se a gravidez for diagnosticada durante o tratamento, o uso de BLOPRESS® deve ser descontinuado imediatamente. Existem dados muito limitados sobre a utilização de candesartana cilexetila em mulheres grávidas. 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, oligoidrâmnio, hipoplasia craniana, retardo do crescimento intra-uterino) e morte. Casos de hipoplasia pulmonar, anomalias faciais e contraturas



dos membros foram descritos. Estudos em animais com candesartana cilexetila demonstraram lesão renal tardia em fetos e neonatos. Acredita-se que o mecanismo seja farmacologicamente mediado por efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

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

**Estenose da artéria renal:** a função renal pode piorar em pacientes com estenose da artéria renal. Outras medicações 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 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.

**Depleção do volume intravascular:** hipotensão pode ocorrer em pacientes hipertensos com depleção do volume intravascular. Assim como descrito para outros agentes que atuam no SRAA pode ocorrer hipotensão em pacientes 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.

**Hipercalemia:** baseado na experiência com o uso de outras substâncias que afetam o SRAA, 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 hipercalemia 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.

**Comprometimento renal:** pacientes com comprometimento renal que usam BLOPRESS<sup>®</sup>, devem ser monitorados periodicamente quanto aos níveis séricos de potássio e creatinina. Existe uma limitada experiência em pacientes com comprometimento renal grave ou terminal (depuração de creatinina < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). 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 à 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 SRAA. Portanto, a dose de BLOPRESS<sup>®</sup> 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 SRAA. Muito



raramente a hipotensão poderá ser grave, sendo necessário o uso de fluídos intravenosos e/ou vasopressores.

**Hipotensão:** hipotensão pode ocorrer durante o tratamento com candesartana cilexetila em pacientes com insuficiência cardíaca.

**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.

**Hiperaldosteronismo primário:** pacientes com hiperaldosteronismo primário geralmente não respondem ao tratamento com medicamentos anti-hipertensivos que atuam na inibição do SRAA. Portanto, para esses pacientes o uso de BLOPRESS® não é recomendado.

**Comprometimento hepático grave e/ou colestase:** não existe experiência clínica em pacientes com comprometimento hepático grave e/ou colestase.

**Geral:** nos pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do SRAA (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 antihipertensivo, a queda excessiva da pressão sanguínea em pacientes com doença cardíaca isquêmica ou doença isquêmica cerebrovascular pode resultar em um infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

#### **Outras condições**

BLOPRESS® contém lactose monoidratada.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp de lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar esse medicamento.

**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 durante o tratamento.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Lítio:** 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 combinado com candesartana.

**AINEs:** A atenuação do efeito antihipertensivo poderá ocorrer quando da administração simultânea de antagonistas do receptor de angiotensina II e AINEs (Como por exemplo, inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico e AINEs não seletivos).

Assim como com os inibidores da ECA, o uso concomitante de antagonistas de receptores de angiotensina II e AINEs poderá causar aumento do risco de piora da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e aumento dos níveis séricos de potássio, principalmente em



pacientes com função renal ruim preexistente. A combinação deverá ser administrada com cautela, principalmente em pacientes de mais idade e com depleção de volume.

Os pacientes deverão ser adequadamente hidratados e deverá se considerar o monitoramento da função renal após início da terapia concomitante e posteriormente de modo periódico.

O efeito antihipertensivo de candesartana cilexetila poderá ser potencializado por outros produtos medicinais com propriedades de redução da pressão arterial.

Com base na experiência com o uso de outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros produtos medicinais que podem aumentar os níveis de potássio (por exemplo, heparina sódica) poderá causar aumentos dos níveis séricos de potássio.

#### **Antihipertensivos**

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

#### **Diuréticos poupadores de potássio, suplementos potássicos ou substitutos de sal contendo potássio**

Baseado na experiência do uso de medicamentos que afetam o SRAA 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 haver um aumento da concentração sérica de potássio.

**Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** Dados de estudos clínicos demonstraram que o bloqueio duplo do SRAA pelo uso combinado dos inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina II ou alisquireno está associado à maior frequência de eventos adversos, como hipotensão, hipercalemia e redução da função renal (incluindo insuficiência renal aguda), em comparação ao uso de um único agente com atuação no SRAA.

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger 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® 8 mg: comprimidos laranja claro com linha divisória no lado de cima.

BLOPRESS® 16 mg: 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® deve ser administrado via oral, uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

O efeito anti-hipertensivo máximo é atingido no período de 4 semanas após o início do tratamento.

Indicações terapêuticas	Classificação	Dose inicial recomendada (mg)	Varição de dose aprovada (mg)
Hipertensão arterial	Hipertensão	4 a 16 mg	2 a 32 mg
	Hipertensão essencial	8 mg	8 a 32 mg
Insuficiência cardíaca	Insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda (FEVE ≤40%)	4 mg	4 a 32 mg
	Insuficiência cardíaca crônica (leve a moderada)	4 mg Condições especiais: 2 mg	2 a 8 mg

A dose de manutenção de BLOPRESS® recomendada é 1 comprimido de 8 mg ou 1 comprimido de 16 mg, uma vez ao dia.

### Terapia concomitante

#### Hipertensão arterial

A posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente ao tratamento. BLOPRESS® pode ser administrado com outros agentes antihipertensivos. A adição de um diurético mostrou uma efeito antihipertensivo aditivo com diversas doses de BLOPRESS®.

### Populações Especiais

**Pacientes com depleção de volume intravascular:** considerar a menor dose inicial em pacientes com depleção do volume intravascular.

**Pacientes idosos:** não é necessário ajuste de dose inicial para pacientes idosos.

**Pacientes com comprometimento renal:** não é necessário ajuste inicial da dose em pacientes com comprometimento renal leve a moderado (depuração de creatinina > 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área corpórea). Em pacientes com comprometimento renal grave (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 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 comprometimento renal grave ou terminal (depuração de creatinina < 15 mL/min).

**Pacientes com comprometimento hepático:** a dose inicial recomendada a pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado é 2 a 4 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 comprometimento hepático grave, como por exemplo, em pacientes cirróticos.



**Pacientes pediátricos:** a segurança e eficácia de BLOPRESS® não foram estabelecidas em crianças.

### **Insuficiência Cardíaca**

#### **Disfunção ventricular esquerda (FEVE ≤ 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.

### **Populações Especiais**

**Depleção do volume intravascular:** considerar a menor dose inicial em pacientes com depleção do volume intravascular.

**Pacientes idosos:** não é necessário ajuste de dose inicial para pacientes idosos.

**Pacientes pediátricos:** a segurança e eficácia de BLOPRESS® não foram estabelecidas (não há experiência clínica).

**Comprometimento da função renal:** não é necessário ajuste de dose inicial para pacientes com comprometimento renal.

**Comprometimento da função hepática:** não é necessário ajuste de dose inicial para pacientes com comprometimento hepático.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Estudos clínicos para o tratamento da hipertensão:**

Em estudos clínicos controlados no tratamento da hipertensão, os eventos adversos foram leves e transitórios quando comparados com o placebo.

A incidência total de efeitos adversos não mostrou associação com dose ou idade. 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):**

Infeções e infestações: infecção respiratória.

Distúrbios no sistema nervoso: tontura, vertigem e cefaleia.

### **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:

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

Distúrbios vasculares: hipotensão.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hipercalemia.

Distúrbios renais e urinários: comprometimento renal.

Exames laboratoriais: aumentos nos níveis de creatinina, ureia e potássio. Recomenda-se o monitoramento periódico dos níveis séricos de creatinina e potássio.

**Experiência pós-comercialização (hipertensão e insuficiência cardíaca)**

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

**Reações muito raras (<1/10.000):**

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: leucopenia, neutropenia e agranulocitose.

Distúrbios do metabolismo e nutrição: hiponatremia.

Distúrbios do sistema respiratório, torácico e mediastínico: tosse

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

Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo: angiodema, *rash*, urticária e prurido.

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

Distúrbios renais e urinário: comprometimento renal, incluindo insuficiência renal em pacientes suscetíveis.

**Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e 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:** Baseado nas propriedades farmacológicas, a principal manifestação de uma superdosagem, provavelmente, seria hipotensão sintomática e tontura. Em relatos de casos isolados de superdosagem de até 672 mg do medicamento, a recuperação dos pacientes adultos foi feita de acordo com as condutas de rotina.

**Tratamento:** 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. Medicações simpatomiméticas podem ser administradas se as medidas mencionadas acima não forem suficientes. A candesartana cilexetila não é removida por hemodiálise.

**Abuso de drogas e dependência**

BLOPRESS® não tem potencial conhecido para abuso ou dependência.

**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

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

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

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

**BU 11**

**ABBOTT CENTER**

Central de Relacionamento com o Cliente  
0800 703 1050  
[www.abbottbrasil.com.br](http://www.abbottbrasil.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/10/2016.**

