VENZER®
candesartana cilexetila

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO
Comprimidos com 8 mg de candesartana cilexetila. Embalagens contendo 30 comprimidos.
Comprimidos com 16 mg de candesartana cilexetila. Embalagens contendo 30 comprimidos.
Comprimidos com 32 mg de candesartana cilexetila. Embalagens contendo 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém 8 mg; 16 mg ou 32 mg de candesartana cilexetila:
Excipientes: hiprolose, macrogol, corante laca amarelo crepúsculo, amido, lactose monoidratada, carmelose cálcica e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Venzer® é indicado para o tratamento de insuficiência cardíaca e hipertensão arterial leve, moderada e grave. O tratamento com Venzer® reduz a mortalidade, reduz a hospitalização devido à insuficiência cardíaca e melhora os sintomas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Hipertensão
Na hipertensão, 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(suplI2) S85-S89).
Em dois estudos randomizados, duplo-cegos, de 8 semanas de duração, os efeitos de redução da pressão arterial de candesartana cilexetila e losartana foram avaliados em um total de 1.268 pacientes com hipertensão leve a moderada.
Em ambos os estudos, a redução na pressão arterial sistólica e diastólica foi significativamente maior com candesartana 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 anti-hipertensivas, como os diuréticos tiazídicos (Koenig W Clin Drug Invest 2000; 19:239-46; Belcher G et al. J Hum Hypertens 1997;11(suplI2) S85-S89) e os antagonistas de cálcio diidropiridínicos (Lindholm LH et al. Journal of Hypertension 2003, Vol 21 Nº8; Trefor Morgan and Adrianne 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.
Também 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.
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 Nº8).

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			
	Candesartana cilexetila* (N=2.477)	**Controle * (N=2.460)**	**Risco relativo (IC 95%)**	**Valor-p**
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 ≥ 160 mmHg e/ou PAD ≥ 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 ≤ 40%), a 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 ≤ 40% não tratados com um inibidor da ECA devido à intolerância, CHARM-Adicionado (n=2.548) em pacientes com FEVE ≤ 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 1 (AT1).
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 AT1, 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 AT1 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 (Cmáx) 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 cerca 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 ^{14}C, cerca de 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 Cmax 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 Cmax e a ASC da candesartana aumentaram com doses repetidas em aproximadamente 50% e 70%, respectivamente, mas a meia-vida (t½) não foi alterada em comparação com pacientes com a função renal normal. As alterações correspondentes nos pacientes com alterações renais graves foram cerca de 50% e 110%, respectivamente. A t½ 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 < 60 mL/min/1,73 m^2) e que fazem uso de medicamentos contendo alisquireno.

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:
Existem evidências de que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina II ou alisquirenos aumentam o risco de hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo falência renal aguda). Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina através do uso combinado de Venzer® com um inibidor da ECA ou alisquireno não é, portanto, recomendado (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Se o bloqueio duplo for considerado necessário, o tratamento só deve ocorrer sob supervisão de um especialista e deve haver um acompanhamento de perto frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial.
Inibidores da ECA e bloqueadores de receptores de angiotensina II não devem ser usados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética. 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^2) (ver item Contraindicações).

Uso na insuficiência cardíaca:
Também não é recomendada a combinação tripla de Venzer® com um inibidor da ECA e um antagonista de receptor de mineralocorticoide usada na insuficiência cardíaca. O uso dessas combinações deve ser feito sob a supervisão de um especialista e deve haver um acompanhamento de perto frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial.

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 com estenose da artéria renal bilateral ou estenose 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 esse pró-fármaco 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^2 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 nos pacientes que sofrem de estenose 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, cotrimoxazol), pode levar a aumentos de potássio sérico em pacientes hipertensos.
Pode ocorrer hipercalemia 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, deve-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

angiotensia II é conhecida por induzir fetotoxicidade humana (redução da função renal, oligoâmnios, retardamento na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão e hipercalemia) (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 Venzer® 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 Venzer® na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas não foi estudado, mas baseado em suas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que candesartana 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 monoidratada (178,122 mg/comprimidos de 8 mg; 169,732 mg/comprimidos de 16 mg; 155,942 mg/comprimido de 32 mg), portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância à lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina II ou alsquireno está associado com uma frequência mais alta de eventos adversos como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo falência renal aguda) comparado ao uso de um agente isolado que atue no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

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 candersartana 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, 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 preexistentes 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 pode ser aumentado por outros anti-hipertensivos.
A biodisponibilidade da candesartana não é afetada por alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30°C), protegido da luz e da umidade.
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.
Os comprimidos de Venzer® 8 mg, 16 mg e 32 mg são de cor salmão, biconvexo, circular.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos Venzer® 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. 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 Venzer®, 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 30-80 mL/min/1,73 m^2 de superfície corpórea). Em pacientes com alterações renais graves (depuração de creatinina <30 mL/min/1,73 m^2 de superfície 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. Venzer® não deve ser usado em pacientes com alterações hepáticas graves e/ou colestase (ver item "Contraindicações").
Terapia concomitante: Venzer® pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos (ver item "Características Farmacológicas").

Insuficiência Cardíaca
A dose inicial usual recomendada de Venzer® 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: Venzer® pode ser administrado 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 Venzer® em crianças.
Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de Venzer®, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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 (≥ 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: hipercalemia, hiponatremia.
- Alterações do sistema nervoso: tontura.
- Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: tosse.
- Alterações hepato-biliares: aumento das enzimas hepáticas, função hepática alterada ou hepatite.
- Alterações na pele e tecido subcutâneo: angioedema, exantema, urticária e prurido.
- Alterações do tecido músculo-esquelético, conectivo e doenças ósseas: dor lombar.
- Alterações renais e urinárias: alterações renais, incluindo insuficiência renal em pacientes suscetíveis (ver item "Advertências e Precauções").

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.
A candesartana não pode ser removida por hemodiálise.

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

MS nº. 1.0033.0197
Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº. 25.125

Registrado por:
Libbs Farmacêutica Ltda.
Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP
CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por:
Libbs Farmacêutica Ltda.
Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes– SP
Indústria Brasileira
www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 30/06/2015.

