

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan Pfizer 8 mg compresse
Candesartan Pfizer 16 mg compresse
Candesartan Pfizer 32 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Per il dosaggio 8 mg:]
Ogni compressa contiene 8 mg di candesartan cilexetil.

[Per il dosaggio 16 mg:]
Ogni compressa contiene 16 mg di candesartan cilexetil.

[Per il dosaggio 32 mg:]
Ogni compressa contiene 32 mg di candesartan cilexetil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

[Per il dosaggio 8 mg:]
Comprese rotonde, di colore rosso chiaro (diametro ~ 7,5 mm) con una linea di incisione su un lato e con impresso T/T sullo stesso lato.

[Per il dosaggio 16 mg:]
Comprese rotonde, di colore rosso (diametro ~ 7,5 mm) con una linea di incisione su un lato e con impresso C/C sullo stesso lato.

[Per il dosaggio 32 mg:]
Comprese rotonde, di colore rosso (diametro ~ 10 mm) con una linea di incisione su un lato.

Candesartan Pfizer 8/16/32 mg compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Candesartan cilexetil è indicato per:

- Il trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.
- Il trattamento dei pazienti adulti con scompenso cardiaco e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$) in aggiunta alla terapia con inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE) o quando gli ACE inibitori non sono tollerati (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

PT/H/0791/03-05/DC

Posologia nell'ipertensione

La dose iniziale raccomandata e la dose abituale di mantenimento di candesartan cilexetil è di 8 mg una volta al giorno. La maggior parte dell'effetto antipertensivo si ottiene entro 4 settimane. In alcuni pazienti in cui la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 16 mg una volta al giorno e fino ad un massimo di 32 mg una volta al giorno. La terapia deve essere adattata in base alla risposta della pressione sanguigna.

Candesartan cilexetil può anche essere somministrato con altri agenti antipertensivi. L'aggiunta di idroclorotiazide ha mostrato un effetto antiipertensivo aggiuntivo con varie dosi di candesartan cilexetil.

Popolazione anziana

Non è necessario nessun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti anziani.

Pazienti con deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti a rischio di ipotensione, quali i pazienti con possibile deplezione del volume, si può considerare una dose iniziale di 4 mg (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale la dose iniziale è di 4 mg, inclusi i pazienti in emodialisi. La dose deve essere titolata in base alla risposta. C'è una limitata esperienza nei pazienti con compromissione renale molto grave o allo stadio terminale ($Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min}$) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

Si raccomanda una dose iniziale di 4 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La dose può essere adattata in base alla risposta. Candesartan cilexetil è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave e/o colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Differenze etniche

L'effetto antipertensivo di candesartan è meno pronunciato nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di razza non nera. Pertanto, l'aumento del dosaggio di candesartan cilexetil e una terapia concomitante possono essere più frequentemente necessari per il controllo della pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di razza non nera (vedere paragrafo 5.1).

Posologia nell'insufficienza cardiaca

La dose iniziale abituale raccomandata di candesartan cilexetil è 4 mg una volta al giorno. L'aumento del dosaggio fino alla dose target di 32 mg una volta al giorno (dose massima) o fino alla dose più elevata tollerata è effettuato raddoppiando la dose ad intervalli di almeno 2 settimane (vedere paragrafo 4.4). La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre prevedere una valutazione della funzione renale, incluso il monitoraggio della creatinina sierica e del potassio. Candesartan cilexetil può essere somministrato con altri trattamenti per l'insufficienza cardiaca, inclusi gli ACE inibitori, i beta-bloccanti, i diuretici e i digitalici o una combinazione di questi medicinali. La combinazione di un ACE inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio (es. spironolattone) e candesartan cilexetil non è raccomandata e deve essere considerata solo dopo attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Popolazioni speciali di pazienti

Nessun aggiustamento del dosaggio iniziale è necessario nei pazienti anziani o nei pazienti con deplezione del volume intravascolare o compromissione renale o compromissione epatica da lieve a moderata.

Popolazione pediatrica

Non sono state accertate la sicurezza e l'efficacia di candesartan cilexetil nel trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca nei bambini dalla nascita fino ai 18 anni. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Candesartan cilexetil deve essere assunto una volta al giorno con o senza cibo. La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Grave compromissione epatica e/o colestasi

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale

Come con altri agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, è possibile prevedere modifiche della funzionalità renale in pazienti ipersensibili trattati con candesartan cilexetil.

Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina, quando candesartan cilexetil viene usato in pazienti ipertesi con compromissione renale. L'esperienza è limitata nei pazienti con compromissione renale molto grave o allo stadio terminale ($Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min}$). In questi pazienti candesartan cilexetil deve essere attentamente titolato attraverso il monitoraggio della pressione sanguigna.

La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve includere accertamenti periodici della funzionalità renale, specialmente nei pazienti anziani di età uguale o superiore a 75 anni, e nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Durante la titolazione della dose di candesartan cilexetil, si raccomanda di monitorare la creatinina sierica e il potassio. Gli studi clinici nell'insufficienza cardiaca non hanno incluso pazienti con creatinina sierica $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Terapia concomitante con un ACE inibitore nell'insufficienza cardiaca

Il rischio di reazioni avverse, in particolar modo la compromissione della funzionalità renale e l'iperkaliemia, può aumentare quando candesartan cilexetil è usato in combinazione con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sottoposti a questo trattamento devono essere regolarmente e attentamente monitorati.

Emodialisi

Durante la dialisi la pressione sanguigna può essere particolarmente sensibile al blocco del recettore-AT₁, come risultato del ridotto volume plasmatico e dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, candesartan cilexetil deve essere attentamente titolato attraverso il monitoraggio della pressione sanguigna nei pazienti in emodialisi.

Stenosi dell'arteria renale

I medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, inclusi gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIIRA), possono aumentare l'urea nel sangue e la creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in presenza di un unico rene.

Trapianto renale

Non ci sono esperienze circa la somministrazione di candesartan cilexetil in pazienti che hanno subito un recente trapianto di rene.

Ipotensione

Durante il trattamento con candesartan cilexetil può verificarsi ipotensione in pazienti con insufficienza cardiaca. Ciò si può verificare anche in pazienti ipertesi con deplezione del volume intravascolare come coloro che assumono diuretici a dosi elevate. Si deve usare cautela quando si inizia la terapia e si deve cercare di correggere l'ipovolemia.

Anestesia ed intervento chirurgico

Durante l'anestesia e l'intervento chirurgico, in pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II, può verificarsi ipotensione dovuta al blocco del sistema renina-angiotensina. Molto raramente l'ipotensione può essere così grave da giustificare l'impiego di liquidi per via endovenosa e/o sostanze vasopressorie.

Stenosi aortica e della valvola mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

Come con altri vasodilatatori, si raccomanda speciale cautela in pazienti affetti da stenosi aortica o della valvola mitralica emodinamicamente rilevante, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Iperaldosteronismo primario

Pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono generalmente a medicinali antiipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, l'uso di candesartan cilexetil non è raccomandato in questa popolazione.

Iperkaliemia

L'uso concomitante di candesartan cilexetil con diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti salini contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (es. eparina) può causare l'aumento del potassio sierico in pazienti ipertesi. Il monitoraggio del potassio deve essere effettuato laddove appropriato.

In pazienti con insufficienza cardiaca trattati con candesartan cilexetil, si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico. La combinazione di un ACE inibitore, di un diuretico risparmiatore di potassio (per es. spironolattone) e di candesartan cilexetil non è raccomandata e deve essere considerata solo dopo attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi.

Aspetti generali

In pazienti il cui tono vascolare e funzione renale dipendono in modo predominante dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o con malattia renale di base, compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri medicinali che agiscono su questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. Non può essere esclusa la possibilità di effetti simili con gli AIIRA. Come con altri agenti antiipertensivi, l'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare ischemica può comportare un infarto del miocardico o un ictus.

L'effetto antiipertensivo di candesartan può essere potenziato da altri medicinali in grado di abbassare la pressione sanguigna, se prescritti come antiipertensivi o prescritti con altre indicazioni.

Gravidanza

La terapia con AIIRA non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che non sia ritenuto essenziale continuare la terapia con gli AIIRA, per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le sostanze che sono state sperimentate negli studi di farmacocinetica clinica includono idroclorotiazide, warfarin, digossina, contraccettivi orali (per es. etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipina ed enalapril. Non sono state identificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con questi medicinali.

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti salini contenenti potassio, o altri medicinali (per es. eparina), possono innalzare i livelli di potassio. Il monitoraggio del potassio deve essere effettuato in maniera appropriata (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con gli ACE inibitori. Un effetto simile è stato riportato con gli AIIRA. Non è raccomandato l'uso di candesartan con il litio. Se la combinazione risulta necessaria, è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Quando gli AIIRA sono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (per es. inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (> 3g/die) e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo.

Come con gli ACE inibitori, l'uso concomitante di AIIRA e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale, che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli sierici di potassio, specialmente in pazienti con preesistente compromissione della funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e, in seguito, periodicamente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli AIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non ci siano dati epidemiologici controllati sul rischio con gli AIIRA, rischi simili possono esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che l'esposizione ad una terapia con AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce fetotossicità umana (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Nel caso in cui si verifica un'esposizione agli AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto gli AIIRA devono essere posti sotto stretta osservazione per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di candesartan cilexetil durante l'allattamento, candesartan cilexetil non è raccomandato, ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di candesartan sulla capacità di guidare ed usare macchinari. Comunque, si deve tenere in considerazione che occasionalmente si possono verificare capogiri o affaticamento durante il trattamento con candesartan cilexetil.

4.8 Effetti indesiderati

Trattamento dell'ipertensione

Negli studi clinici controllati le reazioni avverse sono state lievi e transitorie. L'incidenza totale degli eventi avversi non ha mostrato alcuna correlazione con la dose o l'età. La sospensione del trattamento dovuta ad eventi avversi è stata simile con candesartan cilexetil (3,1%) e placebo (3,2%).

Da un'analisi complessiva dei dati ottenuti da studi clinici su pazienti ipertesi, le reazioni avverse con candesartan cilexetil sono state definite sulla base dell'incidenza di eventi avversi con candesartan cilexetil almeno dell'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo. Sulla base di questa definizione, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state capogiro/vertigini, cefalea e infezioni respiratorie.

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate da studi clinici e dall'esperienza post-marketing. Le frequenze usate nelle tabelle in tutto il paragrafo 4.8 sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Effetto indesiderato |
|---|------------------|---|
| Infezioni ed infestazioni | Comune | Infezione respiratoria |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Molto raro | Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Molto raro | Iperkaliemia, iponatriemia |
| Patologie del sistema nervoso | Comune | Capogiri/vertigini, cefalea |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Molto raro | Tosse |
| Patologie gastrointestinali | Molto raro | Nausea |
| Patologie epato-biliari | Molto raro | Aumento degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica o epatite |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Molto raro | Angioedema, rash, orticaria, prurito |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Molto raro | Dolore alla schiena, artralgia, mialgia |
| Patologie renali ed urinarie | Molto raro | Compromissione renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4) |

Esami di laboratorio

In generale, non ci sono state influenze clinicamente rilevanti di candesartan cilexetil sui parametri di laboratorio routinari. Come per altri inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state osservate lievi diminuzioni dell'emoglobina. In genere non è necessario alcun monitoraggio routinario dei parametri di laboratorio nei pazienti trattati con candesartan cilexetil. Comunque, in pazienti con compromissione renale, si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca

Il profilo delle esperienze avverse di candesartan cilexetil osservato nei pazienti con insufficienza cardiaca è stato coerente con la farmacologia del farmaco e lo stato di salute dei pazienti. Nel programma

clinico CHARM, che ha confrontato candesartan cilexetil a dosaggi fino a 32 mg (n = 3 ,803) con placebo (n=3 ,796), il 21,0% del gruppo trattato con candesartan cilexetil ed il 16,1% del gruppo trattato con placebo ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state iperkaliemia, ipotensione e compromissione renale. Questi eventi sono stati più comuni nei pazienti di età superiore ai 70 anni, diabetici o soggetti che avevano ricevuto altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare un ACE inibitore e/o spironolattone.

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate da studi clinici e dall'esperienza post-marketing.

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Effetto indesiderato |
|---|------------------|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Molto raro | Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comune | Iperkaliemia |
| | Molto raro | Iponatriemia |
| Patologie del sistema nervoso | Molto raro | Capogiro, cefalea |
| Patologie vascolari | Comune | Ipotensione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Molto raro | Tosse |
| Patologie gastrointestinali | Molto raro | Nausea |
| Patologie epato-biliari | Molto raro | Aumento degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica O epatite |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Molto raro | Angioedema, rash, orticaria, prurito |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Molto raro | Mal di schiena, artralgia, mialgia |
| Patologie renali ed urinarie | Comune | Compromissione renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4) |

Esami di laboratorio

Iperkaliemia e compromissione renale sono comuni in pazienti trattati con candesartan cilexetil per l'indicazione relativa allo scompenso cardiaco. Si raccomanda un periodico monitoraggio dei livelli sierici di creatinina e di potassio (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, la manifestazione principale del sovradosaggio può essere ipotensione sintomatica e capogiro. Nelle segnalazioni individuali di sovradosaggio (fino a 672 mg di candesartan cilexetil), la guarigione del paziente è avvenuta senza conseguenze.

Intervento

Se dovesse insorgere ipotensione sintomatica, si deve istituire un trattamento sintomatico e monitorare le funzioni vitali. Il paziente deve essere posto in posizione supina con le gambe sollevate. Se questo non fosse sufficiente, il volume plasmatico deve essere incrementato tramite infusione, per esempio, di soluzione salina isotonica. Prodotti medicinali simpaticomimetici possono essere somministrati nel caso in cui le misure menzionate sopra fossero insufficienti.

Candesartan non viene rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Antagonisti dell'Angiotensina II, non associati, codice ATC: C09CA06.

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione, nell'insufficienza cardiaca e in altre malattie cardiovascolari. Esso ha anche un ruolo nella patogenesi dell'ipertrofia e del danno d'organo. Gli effetti fisiologici maggiori dell'angiotensina II, come vasocostrizione, stimolazione di aldosterone, regolazione dell'equilibrio idrosalino e la stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo 1 (AT₁).

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco per uso orale. È rapidamente convertito in sostanza attiva, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è un AIIRA selettivo per i recettori (AT₁), con stretta affinità di legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività agonista.

Candesartan non inibisce l'ACE, che converte l'angiotensina I in angiotensina II e degrada la bradichinina. Non vi è alcun effetto sull'ACE e nessun potenziamento della bradichinina o della sostanza P. Negli studi clinici controllati che hanno confrontato candesartan con gli ACE inibitori, l'incidenza della tosse è stata più bassa nei pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione del sistema cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori (AT₁) dell'angiotensina II si manifesta con aumenti dose-correlati dei livelli plasmatici della renina, dei livelli di angiotensina I e angiotensina II, e con un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Ipertensione

Nell'ipertensione, candesartan causa una riduzione dose-dipendente della pressione sanguigna, di lunga durata. L'azione antipertensiva è dovuta alla diminuzione delle resistenze periferiche sistemiche, senza aumenti riflessi della frequenza cardiaca. Non si sono osservati gravi o esagerati effetti di ipotensione da prima dose o effetto di rimbalzo dopo la sospensione del trattamento.

Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil, generalmente l'inizio dell'effetto antipertensivo si manifesta entro 2 ore. A seguito di trattamento continuo, la riduzione massima della pressione sanguigna con qualsiasi dosaggio si ottiene generalmente entro quattro settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Secondo una meta-analisi, l'aumento della dose da 16 mg a 32 mg una volta al giorno ha avuto in media un piccolo effetto addizionale. Prendendo in considerazione la variabilità inter-individuale, in alcuni pazienti ci si può aspettare un effetto maggiore della media. Candesartan cilexetil una volta al giorno causa una riduzione efficace ed omogenea della pressione sanguigna nell'arco delle 24 ore, con una piccola differenza tra l'effetto di picco e quello di valle durante l'intervallo fra dosi. L'effetto antipertensivo e la tollerabilità di candesartan e losartan sono stati comparati in due studi clinici randomizzati in doppio cieco, su un totale di 1.268 pazienti con ipertensione da lieve a moderata. La riduzione della pressione sanguigna (sistolica/diastolica) è stata di 13,1/10,5 mmHg con candesartan cilexetil 32 mg somministrato una volta al giorno e 10,0/8,7 mmHg con losartan potassico 100 mg somministrato una volta al giorno (differenza nella riduzione della pressione sanguigna 3,1/1,8 mmHg, p<0,0001/ p<0,0001).

Quando candesartan cilexetil è usato insieme all'idroclorotiazide, si ha una riduzione della pressione sanguigna di tipo additivo. Un aumento dell'effetto anti-ipertensivo viene anche osservato quando candesartan cilexetil è usato in combinazione con amlodipina o felodipina.

I medicinali che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone hanno un effetto antipertensivo meno pronunciato in pazienti di razza nera (popolazione con livelli solitamente bassi di renina) rispetto a pazienti di razza non nera. Questo è anche il caso di candesartan. In uno studio clinico in aperto su 5.156 pazienti con ipertensione diastolica, la riduzione della pressione sanguigna durante il trattamento con candesartan è stata significativamente minore nei pazienti di razza nera, rispetto a quelli di razza non nera (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartan incrementa il flusso renale di sangue e non ha alcun effetto né incrementa il tasso di filtrazione glomerulare, mentre la resistenza vascolare renale e la frazione di filtrazione sono ridotte. In uno studio clinico di 3 mesi in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e microalbuminuria, il trattamento antipertensivo con candesartan cilexetil ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina (rapporto medio albumina/creatinina del 30%, 95% CI 15-42%). Attualmente non ci sono dati sull'effetto di candesartan sulla progressione a nefropatia diabetica.

Gli effetti di candesartan cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg), una volta al giorno, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan cilexetil o placebo con altri trattamenti antipertensivi aggiuntivi secondo necessità. La pressione sanguigna è stata ridotta da 166/90 a 145/80 mmHg nel gruppo trattato con candesartan, e da 167/90 a 149/82 mmHg nel gruppo di controllo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'end-point primario, maggiormente per gli eventi cardiovascolari (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, 95% CI da 0,75 a 1,06, $p = 0,19$).

Insufficienza cardiaca

Il trattamento con candesartan cilexetil riduce la mortalità, riduce l'ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca e migliora la sintomatologia in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra come dimostrato nel programma Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

Questo programma di studi, controllati verso placebo, in doppio-cieco in pazienti con insufficienza cardiaca cronica (CHF) di classe funzionale NYHA da II a IV consisteva di tre studi separati: CHARM-Alternative (n=2.028) in pazienti con FEVS $\leq 40\%$ non trattati con ACE inibitori a causa di intolleranza (principalmente dovuta a tosse, 72%), CHARM-Added (n=2.548) in pazienti con FEVS $\leq 40\%$ e trattati con un ACE-inibitore, e CHARM-Preserved (n=3.023) in pazienti con FEVS $> 40\%$. I pazienti che seguivano una terapia di base ottimale per lo CHF sono stati randomizzati a placebo o candesartan cilexetil (titolato da 4 mg o 8 mg una volta al giorno fino a 32 mg una volta al giorno o alla dose tollerata più elevata, dose media 24 mg) e seguiti per una mediana di 37,7 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento il 63% dei pazienti che assumevano ancora candesartan cilexetil (89%) erano arrivati alla dose target di 32 mg.

Nello studio CHARM-alternative, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo, hazard ratio (HR) 0,77 (95% CI: da 0,67 a 0,89, $p < 0,001$). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 23%. Il 33,0% dei pazienti trattati con candesartan (95% CI: da 30,1 a 36,0) e il 40,0% dei pazienti trattati con placebo (95% CI: da 37,0 a 43,1) hanno raggiunto questo endpoint, con una differenza assoluta del 7,0% (95% CI: da 11,2 a 2,8). È stato necessario trattare per tutta la durata dello studio 14 pazienti per prevenire nel paziente la morte per un evento cardiovascolare o l'ospedalizzazione per il trattamento dello scompenso cardiaco. L'end-point combinato di tutte le cause di mortalità o di prima ospedalizzazione per CHF è stato anche significativamente ridotto con candesartan, HR 0,80 (95% CI: da 0,70 a 0,92, $p = 0,001$). Il 36,6% dei pazienti trattati con candesartan (95% CI: da 33,7 a 39,7) e il 42,7% dei pazienti trattati con placebo (95% CI: da 39,6 a 45,8) hanno raggiunto questo endpoint, con una differenza assoluta del 6,0% (95% CI: da 10,3 a 1,8). Sia la mortalità che la morbilità

(ospedalizzazione per CHF), ambedue componenti di questi end-point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA ($p=0,008$).

Nello studio CHARM-Added, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo, HR 0,85 (95% CI: da 0,75 a 0,96, $p=0,011$). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 15%. Il 37,9% dei pazienti trattati con candesartan (95% CI: da 35,2 a 40,6) e il 42,3% dei pazienti trattati con placebo (95% CI: da 39,6 a 45,1) hanno raggiunto questo endpoint, con una differenza assoluta del 4,4% (95% CI: da 8,2 a 0,6). È stato necessario trattare per tutta la durata dello studio 23 pazienti per prevenire nel paziente la morte per un evento cardiovascolare o l'ospedalizzazione per il trattamento dell'insufficienza cardiaca. L'end-point combinato di tutte le cause di mortalità o di prima ospedalizzazione per CHF è stato anche significativamente ridotto con candesartan, HR 0,87 (95% CI: da 0,78 a 0,98, $p=0,021$). Il 42,2% dei pazienti trattati con candesartan (95% CI: da 39,5 a 45,0) e il 46,1% dei pazienti trattati con placebo (95% CI: da 43,4 a 48,9) hanno raggiunto questo endpoint, con una differenza assoluta del 3,9% (95% CI: da 7,8 a 0,1). Sia la mortalità che la morbilità, entrambe componenti di questi end-point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA ($p=0,020$).

Nello studio CHARM-Preserved non è stata ottenuta una riduzione statisticamente significativa dell'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF, HR 0,89 (95% CI: da 0,77 a 1,03, $p=0,118$).

La mortalità per tutte le cause non è stata statisticamente significativa quando esaminata separatamente in ciascuno dei tre studi CHARM. Tuttavia la mortalità per tutte le cause è stata valutata anche in popolazioni raggruppate, negli studi CHARM-Alternative e CHARM-Added, HR 0,88 (95% CI: da 0,79 a 0,98, $p=0,018$) e in tutti e tre gli studi, HR 0,91 (95% CI: da 0,83 a 1,00, $p=0,055$).

Gli effetti benefici di candesartan sono stati consistenti indipendentemente da età, sesso e terapie concomitanti. Candesartan è stato efficace anche in pazienti che assumevano sia beta-bloccanti che ACE inibitori allo stesso tempo, e il beneficio è stato ottenuto sia che i pazienti assumessero o meno ACE inibitori alla dose target raccomandata dalle linee guida di trattamento.

In pazienti con CHF e ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra, FEVS $\leq 40\%$), candesartan diminuisce la resistenza vascolare sistemica e la pressione di incuneamento dei capillari polmonari, aumenta l'attività della renina plasmatica e la concentrazione dell'angiotensina II, e riduce i livelli di aldosterone.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Dopo somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta di candesartan è approssimativamente del 40% dopo somministrazione di una soluzione orale di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse confrontata con la stessa soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. La biodisponibilità assoluta stimata della compressa è quindi del 14%. Il picco medio della concentrazione sierica (C_{max}) è raggiunto in 3-4 ore dall'assunzione della compressa. Le concentrazioni sieriche di candesartan aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi nel range terapeutico. Non è stata osservata nessuna differenza correlata al sesso nella farmacocinetica di candesartan. L'area sotto la curva delle concentrazioni sieriche *sul* tempo (AUC) di candesartan non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa.

Candesartan è altamente legato alle proteine plasmatiche (più del 99%). Il volume apparente di distribuzione di candesartan è 0,1 l/kg.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

Biotrasformazione ed eliminazione

Candesartan viene eliminato principalmente immodificato per via urinaria e biliare e solo in misura minore attraverso il metabolismo epatico (CYP2C9). Gli studi di interazione disponibili non indicano alcun effetto su CYP2C9 e CYP3A4. Sulla base di dati *in vitro*, non ci si aspetta che si manifesti nessuna interazione *in vivo* con i farmaci il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. L'emivita terminale di candesartan è di circa 9 ore. Non c'è accumulo a seguito di dosi ripetute.

La clearance totale plasmatica di candesartan è circa 0,37 ml/min/kg, con una clearance renale di circa 0,19 ml/min/kg. L'escrezione renale di candesartan avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di una dose orale di candesartan cilexetil marcato ¹⁴C, circa il 26% della dose è escreta nelle urine come candesartan e il 7% come metabolita inattivo, mentre circa il 56% della dose si trova nelle feci come candesartan e il 10% come metabolita inattivo.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Negli anziani (età superiore ai 65 anni), sia la C_{max} che l'AUC di candesartan risultano aumentate circa del 50% e 80% rispettivamente, in confronto ai soggetti giovani. Comunque, la risposta della pressione sanguigna e l'incidenza di eventi avversi sono simili dopo la somministrazione di una stessa dose di candesartan cilexetil in pazienti giovani e anziani (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, la C_{max} e l'AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e il 70%, ma la t_{1/2} non è risultata alterata rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. Le variazioni corrispondenti in pazienti con grave compromissione renale sono state pari rispettivamente a circa il 50% e il 110%. Il t_{1/2} terminale di candesartan è risultato approssimativamente raddoppiato in pazienti con grave compromissione renale. L'AUC di candesartan in pazienti sottoposti a dialisi è risultata simile a quella in pazienti con grave compromissione renale.

In due studi, entrambi su pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, si è osservato un aumento nell'AUC media di candesartan di circa il 20% in uno studio e dell'80% nell'altro studio (vedere paragrafo 4.2). Non si ha esperienza in pazienti con grave compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stata osservata alcuna tossicità sistemica anomala o a livello degli organi bersaglio a dosi clinicamente rilevanti. In studi preclinici di sicurezza candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri delle cellule rosse a dosi elevate nei topi, ratti, cani e scimmie. Candesartan ha causato una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, basofilia tubulare, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono stati indotti da candesartan e possono essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. È stato considerato che queste modificazioni possano essere state causate dall'azione farmacologica di candesartan. Con dosi terapeutiche di candesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza.

È stata osservata fetotossicità nella gravidanza avanzata (vedere paragrafo 4.6).

I dati dei test di mutagenesi *in vitro* ed *in vivo* indicano che candesartan non esercita attività mutagenica o clastogenica in condizioni di uso clinico.

Non è stata osservata evidenza di carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Per il dosaggio 8 mg:]

Mannitolo
Amido di mais
Ferro ossido rosso
Copovidone
Glicerolo
Magnesio stearato

[Per il dosaggio 16 mg:] e [Per il dosaggio 32 mg:]

Mannitolo
Amido di mais
Ferro ossido rosso
Cellulosa microcristallina
Copovidone
Glicerolo
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

Periodo di validità per i flaconi HDPE in uso: 100 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Al/PVC-alluminio

8 mg, 16 mg e 32 mg: Confezioni in blister da 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 e 300 compresse e 100 (10 x 10) confezione ospedaliera.

Flaconi HDPE con tappi a vite PP a prova di bambino con essiccante.

8 mg, 16 mg e 32 mg: Flaconi da 100 e 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041941016/M - "8 Mg Compresse" 7 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941028/M - "8 Mg Compresse" 10 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941030/M - "8 Mg Compresse" 14 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941042/M - "8 Mg Compresse" 15 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941055/M - "8 Mg Compresse" 20 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941067/M - "8 Mg Compresse" 28 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941079/M - "8 Mg Compresse" 30 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941081/M - "8 Mg Compresse" 50 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941093/M - "8 Mg Compresse" 56 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941105/M - "8 Mg Compresse" 84 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941117/M - "8 Mg Compresse" 90 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941129/M - "8 Mg Compresse" 98 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941131/M - "8 Mg Compresse" 100 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941143/M - "8 Mg Compresse" 300 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941156/M - "8 Mg Compresse" 100 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al Confezione Ospedaliera
AIC n. 041941168 /M - "8 Mg Compresse" 100 Compresse in Flacone Hdpe con chiusura a prova di bambino
AIC n. 041941170/M - "8 Mg Compresse" 250 Compresse in Flacone Hdpe con chiusura a prova di bambino
AIC n. 041941182/M - "16 Mg Compresse" 7 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941194/M - "16 Mg Compresse" 10 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941206/M - "16 Mg Compresse" 14 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941218/M - "16 Mg Compresse" 15 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941220/M - "16 Mg Compresse" 20 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941232/M - "16 Mg Compresse" 28 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941244/M - "16 Mg Compresse" 30 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941257/M - "16 Mg Compresse" 50 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941269/M - "16 Mg Compresse" 56 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941271/M - "16 Mg Compresse" 84 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941283/M - "16 Mg Compresse" 90 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941295/M - "16 Mg Compresse" 98 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941307/M - "16 Mg Compresse" 100 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941319/M - "16 Mg Compresse" 300 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941321/M - "16 Mg Compresse" 100 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al Confezione Ospedaliera
AIC n. 041941333/M - "16 Mg Compresse" 100 Compresse in Flacone Hdpe con chiusura a prova di bambino
AIC n. 041941345/M - "16 Mg Compresse" 250 Compresse in Flacone Hdpe con chiusura a prova di bambino
AIC n. 041941358/M - "32 Mg Compresse" 7 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941360/M - "32 Mg Compresse" 10 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941372/M - "32 Mg Compresse" 14 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al

AIC n. 041941384 /M - "32 Mg Compresse" 15 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941396/M - "32 Mg Compresse" 20 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941408/M - "32 Mg Compresse" 28 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941410/M - "32 Mg Compresse" 30 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941422/M - "32 Mg Compresse" 50 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941434/M - "32 Mg Compresse" 56 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941446/M - "32 Mg Compresse" 84 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941459/M - "32 Mg Compresse" 90 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941461/M - "32 Mg Compresse" 98 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941473/M - "32 Mg Compresse" 100 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941485/M - "32 Mg Compresse" 300 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 041941497/M - "32 Mg Compresse" 100 Compresse in Blister Opa/Al/Pvc/Al Confezione Ospedaliera
AIC n. 041941509/M - "32 Mg Compresse" 100 Compresse in Flacone Hdpe con chiusura a prova di bambino
AIC n. 041941511/M - "32 Mg Compresse" 250 Compresse in Flacone Hdpe con chiusura a prova di bambino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

mm/AAAA