

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan e Idroclorotiazide Hexal 8 mg/12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Candesartan e Idroclorotiazide Hexal 8 mg/12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 8 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni compressa contiene 84 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6. 1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Candesartan e Idroclorotiazide Hexal 8 mg/12,5 mg compresse:
compresse bianche, ovali, biconvesse, con una linea di frattura su entrambi i lati.

La linea di frattura serve solo a spezzare la compressa per facilitare la deglutizione e non a dividere le compresse in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4. 1 Indicazioni terapeutiche

Candesartan e Idroclorotiazide Hexal è indicato per:

- Trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti adulti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata dalla monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide.

4. 2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal è di una compressa una volta al giorno.

Si raccomanda la titolazione della dose con i singoli componenti (candesartan cilexetil e idroclorotiazide). Se opportuno da un punto di vista clinico, si può considerare il passaggio diretto dal trattamento con la monoterapia a quello con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal. E' raccomandata una titolazione della dose di candesartan cilexetil quando si passa dalla monoterapia con

idroclorotiazide. Candesartan e Idroclorotiazide Hexal può essere somministrato a pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide o Candesartan e Idroclorotiazide Hexal a dosaggi inferiori. Il massimo effetto antipertensivo si ottiene di solito entro 4 settimane dall'inizio del trattamento.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

Pazienti con deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti a rischio di ipotensione, quali i pazienti con possibile deplezione del volume intravascolare, si raccomanda un incremento progressivo di candesartan cilexetil (in questi pazienti può essere presa in considerazione una dose iniziale di 4 mg).

Pazienti con compromissione renale

In questi pazienti è preferibile somministrare i diuretici dell'ansa piuttosto che i tiazidici. È raccomandata la titolazione della dose di candesartan cilexetil nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min/1,73 m² di superficie corporea (BSA)) prima di passare al trattamento con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal (la dose iniziale raccomandata di candesartan cilexetil in questi pazienti è di 4 mg).

L'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione epatica

Si raccomanda la titolazione della dose di candesartan cilexetil nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata prima di passare al trattamento con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal (la dose iniziale raccomandata di candesartan cilexetil è di 4 mg in questi pazienti). L'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica e/o colestasi (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal non sono state stabilite nei bambini appena nati e fino ai 18 anni di età. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Candesartan e Idroclorotiazide Hexal può essere somministrato

indipendentemente dall'assunzione di cibo.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

Non esiste alcuna interazione clinicamente significativa tra idroclorotiazide e il cibo.

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ai derivati sulfonamidici. Idroclorotiazide è un derivato sulfonamidico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ BSA}$).
- Grave compromissione della funzionalità epatica e/o colestasi.
- Ipopotassiemia e ipercalcemia refrattarie.
- Gotta

L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale /trapianto renale

In questi pazienti è preferibile somministrare i diuretici dell'ansa piuttosto che i tiazidici. Quando Candesartan e Idroclorotiazide Hexal è somministrato in pazienti con compromissione della funzione renale, si raccomanda di controllare periodicamente i livelli di potassio, creatinina e acido urico. Non è stato sperimentato l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

Stenosi dell'arteria renale

Medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, inclusi gli antagonisti dei recettori dell'Angiotensina II (AIIIRA), possono aumentare l'azotemia e la creatininemia in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in presenza di rene unico.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE inibitori, bloccanti del recettore angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione del sangue.

Gli ACE inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Deplezione di volume intravascolare

In pazienti con deplezione di volume intravascolare e/o sodica può verificarsi ipotensione sintomatica, come descritto per altri agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal non è raccomandato fino a quando questa condizione non sia stata corretta.

Anestesia ed interventi chirurgici

Durante l'anestesia e gli interventi chirurgici, 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.

Compromissione epatica

I tiazidici devono essere usati con cautela in pazienti con compromissione della funzione epatica o epatopatia progressiva, poiché minime alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico possono causare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal in pazienti con compromissione della funzione epatica.

Stenosi aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

Come con altri vasodilatatori, si raccomanda speciale cautela in pazienti con stenosi aortica o 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 e Idroclorotiazide Hexal non è raccomandato in questa popolazione.

Squilibrio elettrolitico

Una determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli appropriati. I tiazidici, inclusa idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (ipercalcemia, ipokaliemia, iponatriemia, ipomagnesiemia ed alcalosi ipocloremica).

I diuretici tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare aumenti intermittenti e lievi delle concentrazioni sieriche di calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere un segno di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere sospesi prima di effettuare le prove di funzionalità paratiroidea.

Idroclorotiazide aumenta in maniera dose-dipendente l'escrezione urinaria di potassio che può indurre ipokaliemia. Questo effetto dell'idroclorotiazide sembra meno evidente quando viene associato a candesartan cilexetil. Il rischio di ipokaliemia può aumentare nei pazienti con cirrosi epatica, con diuresi rapida, in pazienti con inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi od ormone adrenocorticotropo (ACTH).

Il trattamento con candesartan cilexetil può causare iperkaliemia, specialmente in presenza di insufficienza cardiaca e/o compromissione della funzionalità renale. L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal e diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti salini contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (per es. eparina sodica) può portare ad aumenti della potassiemia. Si deve effettuare un monitoraggio del potassio, secondo necessità. I tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può indurre ipomagnesiemia .

Effetti metabolici ed endocrini

Il trattamento con un diuretico tiazidico può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'aggiustamento della dose dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. Un diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidici. Aumenti nei livelli di colesterolo e dei trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici. Alle dosi contenute in Candesartan e Idroclorotiazide Hexal sono stati riportati solo effetti minimi. I diuretici tiazidici aumentano l'uricemia e possono causare gotta in pazienti predisposti.

Fotosensibilità

Durante l'uso di diuretici tiazidici sono state riportate reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Nel caso si manifesti una reazione di fotosensibilità si raccomanda di interrompere il trattamento. Qualora sia necessario riprendere il trattamento, si raccomanda di proteggere le parti del corpo esposte alla luce del sole o ai raggi UVA artificiali.

Aspetti generali

In pazienti il cui tono vascolare e la 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, compresi gli AIIA, è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. Come con altri farmaci antipertensivi, l'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare aterosclerotica può comportare l'insorgenza di infarto miocardico o di ictus.

Possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità ad idroclorotiazide, indipendentemente dal fatto che i pazienti abbiano o meno un'anamnesi di allergia o di asma bronchiale, ma sono più probabili in questo tipo di pazienti. Con l'uso di diuretici tiazidici è stata riportata esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

L'effetto antiipertensivo di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal può essere potenziato da altri antiipertensivi.

Questo medicinale contiene lattosio, come eccipiente, e pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp

lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. 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, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

L'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal può determinare risultati positivi ai controlli antidoping a causa del idroclorotiazide.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

I composti che sono stati sperimentati negli studi di farmacocinetica clinica includono warfarin, digossina, contraccettivi orali (cioè etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide e nifedipina. In questi studi non sono state identificate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

L'effetto potassio-depletore di idroclorotiazide potrebbe essere potenziato da altri farmaci associato a perdita di potassio ed ipokaliemia (per es.: altri diuretici kaliuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina sodica G, derivati dell'acido salicilico, steroidi, ACTH).

L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal e diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio o sostituti salini contenenti potassio o altri prodotti medicinali che possono innalzare i livelli sierici di potassio (per es. eparina sodica), può portare ad aumenti della potassiemia. Il monitoraggio della potassiemia deve essere effettuato in maniera appropriata in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (compresa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Ipokaliemia e ipomagnesiemia indotte da diuretici predispongono ai potenziali effetti cardiotossici dei glicosidi digitalici e degli antiaritmici. Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli di potassiemia quando Candesartan e Idroclorotiazide Hexal viene somministrato con tali farmaci e con i seguenti medicinali che possono indurre torsioni di punta:

- Antiaritmici di classe Ia (per es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- Antiaritmici di classe III (per es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)

- Alcuni antipsicotici (per es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- Altri (per es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina ev, alofantrina, chetanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfinadina, vincamina ev)

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e reazioni tossiche sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE) o idroclorotiazide. Un effetto simile è stato riportato anche con gli AIIRA. Non è raccomandato l'uso di candesartan ed idroclorotiazide 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 del potassio sierico, 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 all'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente. L'effetto diuretico, natriuretico ed antiipertensivo di idroclorotiazide è attenuato dai farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

L'assorbimento di idroclorotiazide è ridotto da colestipolo o colestiramina.

L'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (per es. tubocurarina) può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della diminuita escrezione. Se si devono prescrivere supplementi di calcio o Vitamina D, i livelli sierici di calcio devono essere controllati ed il dosaggio adeguato di conseguenza.

L'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere aumentato dai tiazidici.

Agenti anticolinergici (per es. atropina, biperidene) possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

I tiazidici possono aumentare il rischio di eventi avversi causati da amantadina.

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (per es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

L'ipotensione posturale può aggravarsi con l'assunzione simultanea di alcool, barbiturici o anestetici.

Il trattamento con diuretici tiazidici può ridurre la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'adeguamento posologico di farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. La metformina deve essere impiegata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da possibile insufficienza renale funzionale correlata all'idroclorotiazide.

Idroclorotiazide può causare una diminuzione della risposta arteriosa alle ammine pressorie (per es. adrenalina), ma non tale da abolirne l'effetto pressorio.

Idroclorotiazide può aumentare il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con alte dosi di mezzi di contrasto iodati.

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze di tipo gottoso.

Il trattamento concomitante con baclofene, amifostina, antidepressivi triciclici o neurolettici può causare un potenziamento dell'effetto antiipertensivo ed indurre ipotensione.

4. 6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA)

L'uso degli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (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 siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. 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, 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.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto AIIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide:

L'esperienza con l'uso di idroclorotiazide in gravidanza è limitata, specie durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il meccanismo d'azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare ed indurre effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia. Idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a cause del rischio di diminuzione del volume del plasma e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia. Idroclorotiazide non deve essere usato per ipertensione essenziale in donne incinte tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIIRA)

Dato che non sono disponibili informazioni sull'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal durante l'allattamento, l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con un miglior profilo di sicurezza noto durante l'allattamento, soprattutto in caso di neonati o di bambini prematuri.

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide viene escreto nel latte materno umano in quantità minime. I tiazidi, causando intensa diuresi ad alte dosi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal durante l'allattamento non è raccomandato.

4. 7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tenere in considerazione che occasionalmente possono verificarsi capogiri o affaticamento durante il trattamento con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal.

4. 8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con candesartan cilexetil/idroclorotiazide le reazioni avverse sono state lievi e transitorie. La sospensione del trattamento dovuta ad eventi avversi è stata simile con candesartan cilexetil/idroclorotiazide (2,3-3,3%) e placebo (2,7-4,3%).

Negli studi clinici con candesartan cilexetil/idroclorotiazide, le reazioni avverse sono state limitate agli eventi già osservati precedentemente con candesartan cilexetil e/o idroclorotiazide.

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate con candesartan cilexetil in studi clinici e nell'esperienza post-marketing. 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.

Le frequenze usate nelle tabelle in tutto il paragrafo 4.8 sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione respiratoria
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperkaliemia, iponatremia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri/vertigini, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, alterata

		funzionalità epatica o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, rash cutaneo, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Dolore alla schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Alterazione della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate con idroclorotiazide in monoterapia generalmente alla dose di 25 mg o superiore.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, depressione del midollo osseo, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperglicemia, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (inclusa iponatremia e ipokaliemia)
Disturbi psichiatrici	Raro	Disturbi del sonno, depressione, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Comune	Lieve senso di stordimento, vertigini
	Raro	Parestesia
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata transitoria
	Non nota	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione posturale
	Raro	Angite necrotizzante (vasculite e vasculite cutanea)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)

Patologie gastrointestinali	Non comune	Anoressia, perdita dell'appetito, irritazione gastrica, diarrea, stipsi
	Raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero (ittero colestatico intraepatico)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash, orticaria, reazioni di fotosensibilità
	Raro	Necrolisi epidermica tossica, reazioni tipo lupus eritematoso cutaneo, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Glicosuria
	Raro	Disfunzione renale e nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Debolezza
	Raro	Febbre
Esami diagnostici	Comune	Aumenti di colesterolo e trigliceridi
	Raro	Aumenti di azotemia e creatinina sierica

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4. 9 Sovradosaggio

Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, la manifestazione principale da sovradosaggio di candesartan cilexetil dovrebbe 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.

La manifestazione principale da sovradosaggio con idroclorotiazide è la perdita acuta di liquidi e di elettroliti. Sono stati osservati anche sintomi come capogiri, ipotensione, sete, tachicardia, aritmie ventricolari, sedazione/alterazione dello stato di coscienza e crampi muscolari.

Modalità di intervento in caso di sovradosaggio

Nessuna informazione specifica è disponibile nel trattamento di sovradosaggio con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal.

In caso di sovradosaggio si consiglia, comunque, di intraprendere le seguenti misure.

Quando indicato, si dovrebbe considerare l'eventualità di indurre il vomito o di effettuare una lavanda gastrica. 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 di soluzione salina isotonica. Gli elettroliti sierici e l'equilibrio acido-base devono essere monitorati e corretti, se necessario. Farmaci simpaticomimetici possono essere somministrati nel caso in cui le misure summenzionate fossero insufficienti

Candesartan non può essere rimosso tramite emodialisi. Non è nota la quantità di idroclorotiazide che può essere rimossa tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'Angiotensina II + diuretici, codice ATC : C09DA06

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione e di 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 stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo 1 (AT1).

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco che è rapidamente convertito in sostanza attiva, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è un AIIIRA selettivo per i recettori AT1, con stretto legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività agonista.

Candesartan non influenza l'ACE o altri sistemi enzimatici di solito associati all'uso degli ACE-inibitori. Poiché non c'è alcun effetto sulla degradazione delle chinine o sul metabolismo di altre sostanze, come la sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIIRA) siano associati a tosse. In studi clinici controllati di confronto tra candesartan cilexetil e ACE-inibitori, l'incidenza della tosse è stata più bassa in pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega né blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori AT1 si manifesta con aumenti dose correlati dei livelli plasmatici di renina, angiotensina I e angiotensina II,

e in un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

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 o placebo con altri trattamenti antiipertensivi 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, eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1.000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1.000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, CI 95% da 0,75 a 1,06, $p=0,19$).

L'idroclorotiazide inibisce il riassorbimento attivo di sodio, principalmente nei tubuli renali distali e favorisce l'escrezione di sodio, cloro e acqua. L'escrezione renale di potassio e magnesio aumenta in maniera dose-dipendente, mentre il calcio è riassorbito in maggior misura. L'idroclorotiazide diminuisce il volume plasmatico e i liquidi extracellulari e riduce la gittata cardiaca e la pressione arteriosa. Durante la terapia a lungo termine, la riduzione delle resistenze periferiche contribuisce alla riduzione della pressione arteriosa.

Studi clinici allargati hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide reduce il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Candesartan e idroclorotiazide hanno effetti antiipertensivi additivi.

Nei pazienti ipertesi, Candesartan e Idroclorotiazide Hexal causa una riduzione dose dipendente e di lunga durata della pressione arteriosa senza aumenti riflessi della frequenza cardiaca. Non si sono osservati gravi o eccessivi effetti di ipotensione da prima dose o effetti rebound dopo la sospensione del trattamento. Dopo somministrazione di una singola dose di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal, l'inizio dell'effetto antiipertensivo insorge generalmente entro 2 ore. Nel trattamento continuato, il massimo effetto antiipertensivo sulla pressione arteriosa si ottiene entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Candesartan e Idroclorotiazide Hexal, somministrato una volta al giorno, determina una riduzione efficace ed omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore, con una piccola differenza tra l'effetto di picco e quello di valle durante l'intervallo fra dosi. In uno studio randomizzato, in doppio-cieco, Candesartan e Idroclorotiazide Hexal 16 mg/12,5 mg somministrato una volta al giorno, ha ridotto in modo significativamente maggiore la pressione arteriosa ed ha controllato un maggior numero di pazienti rispetto all'associazione losartan/idroclorotiazide 50 mg/12,5 mg una volta al giorno.

In studi in doppio-cieco, randomizzati, l'incidenza degli eventi avversi, specialmente la tosse, è stata più bassa durante il trattamento con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal rispetto al trattamento con la combinazione di ACE-inibitori ed idroclorotiazide.

In due studi clinici (randomizzati, in doppio-cieco, controllati verso placebo, in gruppi paralleli) che hanno coinvolto rispettivamente 275 e 1524 pazienti randomizzati, le associazioni candesartan cilexetil/idroclorotiazide da 32 mg/12,5 mg e 32 mg/25 mg hanno indotto riduzioni della pressione sanguigna pari rispettivamente a 22/15 mmHg e 21/14 mmHg, e sono apparse significativamente più efficaci rispetto ai rispettivi componenti singoli.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio-cieco, in gruppi paralleli comprendente 1975 pazienti randomizzati non adeguatamente controllati con 32 mg di candesartan cilexetil una volta al giorno, l'aggiunta di 12,5 mg o 25 mg di idroclorotiazide ha indotto ulteriori riduzioni della pressione sanguigna. L'associazione candesartan cilexetil/idroclorotiazide da 32 mg/25 mg è stata significativamente più efficace rispetto all'associazione da 32 mg/12,5 mg, e le riduzioni medie globali della pressione sanguigna sono state rispettivamente di 16/10 mmHg e 13/9 mmHg.

Candesartan cilexetil/idroclorotiazide è efficace, in egual misura, in tutti i pazienti a prescindere dall'età e dal sesso.

Attualmente non ci sono dati sull'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide in pazienti con malattia renale/nefropatia, funzione ventricolare sinistra ridotta/insufficienza cardiaca congestizia e post-infarto miocardico.

Duplici blocco del sistema renina-aldosterone-angiotensina (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del

recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5. 2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di candesartan cilexetil ed idroclorotiazide non produce un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di entrambe le sostanze.

Assorbimento e distribuzione

Candesartan cilexetil

A seguito di 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 soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. I valori medi di concentrazione al picco (C_{max}) sono raggiunti 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. Nessuna differenza nella farmacocinetica di candesartan è stata osservata nei due sessi. L'area sotto la curva (AUC) della concentrazione sierica nel tempo 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.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale con una biodisponibilità assoluta approssimativamente del 70%. La somministrazione concomitante di cibo incrementa l'assorbimento di circa il 15%. La biodisponibilità può diminuire in pazienti con insufficienza cardiaca ed edema pronunciato. Il legame di idroclorotiazide con le proteine plasmatiche è di circa il 60%. Il volume apparente di distribuzione è approssimativamente di 0,8 l/kg.

Biotrasformazione ed eliminazione

Candesartan cilexetil

Candesartan viene eliminato quasi interamente 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 sono attese interazioni *in vivo* con farmaci il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. L'emivita terminale ($t_{1/2}$) di candesartan è di circa 9 ore. Non si osserva accumulo a seguito di dosi ripetute. L'emivita di candesartan rimane immodificata (approssimativamente 9 ore) dopo somministrazione di candesartan cilexetil in combinazione con idroclorotiazide. Nessun accumulo addizionale di candesartan si manifesta dopo somministrazioni ripetute della combinazione rispetto alla monoterapia.

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 avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di 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.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide non è metabolizzata ed è escreta quasi interamente come farmaco immodificato tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. L'emivita terminale ($t_{1/2}$) di idroclorotiazide è approssimativamente di 8 ore. Approssimativamente il 70% di una dose orale è eliminata nelle urine entro 48 ore. L'emivita dell'idroclorotiazide rimane invariata (approssimativamente 8 ore) dopo somministrazione di idroclorotiazide in combinazione con candesartan cilexetil. Non c'è accumulo addizionale di idroclorotiazide dopo somministrazioni ripetute della combinazione rispetto alla monoterapia.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Candesartan cilexetil

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

In pazienti con alterazione della funzionalità renale di grado lieve e moderato, la C_{max} e la AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e il 70%, ma il $t_{1/2}$ non è risultato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. Le variazioni corrispondenti in pazienti con grave compromissione della funzionalità 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 della funzionalità renale. Il profilo farmacocinetico nei pazienti in emodialisi è risultato simile a quello dei pazienti con alterata funzionalità renale di grado severo.

In due studi, entrambi su pazienti con alterata funzionalità 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 della funzionalità epatica.

Idroclorotiazide

Il t_{1/2} terminale di idroclorotiazide è prolungato nei pazienti con alterazione della funzione renale.

5. 3 Dati preclinici di sicurezza

Non si sono osservati effetti tossici nuovi con la combinazione rispetto a quelli osservati con i singoli componenti. In studi preclinici di sicurezza candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri eritrocitari 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 rigenerazione, dilatazione e basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di azotemia e creatinina) sono stati indotti da candesartan e potrebbero essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. L'aggiunta di idroclorotiazide potenzia la nefrotossicità di candesartan. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. Queste modificazioni possono essere considerate come conseguenti all'azione farmacologica di candesartan e di scarsa rilevanza clinica.

E' stata osservata fetotossicità nella gravidanza avanzata con candesartan. L'aggiunta di idroclorotiazide non ha influenzato significativamente lo sviluppo fetale nei ratti, topi o conigli (vedere paragrafo 4.6).

Candesartan ed idroclorotiazide mostrano attività genotossica a concentrazioni/dosi molto alte. I dati di genotossicità *in vitro* e *in vivo* indicano che è improbabile che candesartan ed idroclorotiazide esercitino attività mutagenica o clastogenica nelle condizioni di uso clinico.

Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità con entrambi i composti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6. 1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Povidone K-30
Carragenina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

6. 2 Incompatibilità

Non pertinente.

6. 3 Periodo di validità

2 anni.

6. 4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

6. 5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/Al con essiccante: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6. 6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal S.p.A., Largo U. Boccioni, 1 21040 Origgio (VA)

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

"8 mg/12,5 mg compresse" 7 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169018
"8 mg/12,5 mg compresse" 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169020
"8 mg/12,5 mg compresse" 14 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169032
"8 mg/12,5 mg compresse" 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169044
"8 mg/12,5 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169057
"8 mg/12,5 mg compresse" 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169069
"8 mg/12,5 mg compresse" 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169071
"8 mg/12,5 mg compresse" 98 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169083

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09/05/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan e Idroclorotiazide Hexal 16 mg/12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Candesartan e Idroclorotiazide Hexal 16 mg/12,5 mg compresse
Ogni compressa contiene 16 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni compressa contiene 76 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6. 1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Candesartan e Idroclorotiazide Hexal 16 mg/12,5 mg compresse:
compresse color albicocca, screziate, ovali, biconvesse, con una linea di frattura su entrambi i lati.

La linea di frattura serve solo a spezzare la compressa per facilitare la deglutizione e non a dividere le compresse in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4. 1 Indicazioni terapeutiche

Candesartan e Idroclorotiazide Hexal è indicato per:

- Trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti adulti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata dalla monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide.

4. 2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal è di una compressa una volta al giorno.

Si raccomanda la titolazione della dose con i singoli componenti (candesartan cilexetil e idroclorotiazide). Se opportuno da un punto di vista clinico, si può considerare il passaggio diretto dal trattamento con la monoterapia a quello con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal. E' raccomandata una titolazione della dose di candesartan cilexetil quando si passa dalla monoterapia con

idroclorotiazide. Candesartan e Idroclorotiazide Hexal può essere somministrato a pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide o Candesartan e Idroclorotiazide Hexal a dosaggi inferiori. Il massimo effetto antipertensivo si ottiene di solito entro 4 settimane dall'inizio del trattamento.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

Pazienti con deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti a rischio di ipotensione, quali i pazienti con possibile deplezione del volume intravascolare, si raccomanda un incremento progressivo di candesartan cilexetil (in questi pazienti può essere presa in considerazione una dose iniziale di 4 mg).

Pazienti con compromissione renale

In questi pazienti è preferibile somministrare i diuretici dell'ansa piuttosto che i tiazidici. È raccomandata la titolazione della dose di candesartan cilexetil nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min/1,73 m² di superficie corporea (BSA)) prima di passare al trattamento con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal (la dose iniziale raccomandata di candesartan cilexetil in questi pazienti è di 4 mg).

L'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione epatica

Si raccomanda la titolazione della dose di candesartan cilexetil nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata prima di passare al trattamento con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal (la dose iniziale raccomandata di candesartan cilexetil è di 4 mg in questi pazienti). L'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica e/o colestasi (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal non sono state stabilite nei bambini appena nati e fino ai 18 anni di età. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Candesartan e Idroclorotiazide Hexal può essere somministrato

indipendentemente dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.
Non esiste alcuna interazione clinicamente significativa tra idroclorotiazide e il cibo.

4. 3 Controindicazioni

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ai derivati sulfonammidici. Idroclorotiazide è un derivato sulfonammidico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m² BSA).
- Grave compromissione della funzionalità epatica e/o colestasi.
- Ipopotassiemia e ipercalcemia refrattarie.
- Gotta

L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale /trapianto renale

In questi pazienti è preferibile somministrare i diuretici dell'ansa piuttosto che i tiazidici. Quando Candesartan e Idroclorotiazide Hexal è somministrato in pazienti con compromissione della funzione renale, si raccomanda di controllare periodicamente i livelli di potassio, creatinina e acido urico. Non è stato sperimentato l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

Stenosi dell'arteria renale

Medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, inclusi gli antagonisti dei recettori dell'Angiotensina II (AIIIRA), possono aumentare l'azotemia e la creatininemia in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in presenza di rene unico.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplici blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplici blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere

usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Deplezione di volume intravascolare

In pazienti con deplezione di volume intravascolare e/o sodica può verificarsi ipotensione sintomatica, come descritto per altri agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal non è raccomandato fino a quando questa condizione non sia stata corretta.

Anestesia ed interventi chirurgici

Durante l'anestesia e gli interventi chirurgici, 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.

Alterata funzionalità epatica

I tiazidici devono essere usati con cautela in pazienti con alterata funzionalità epatica o epatopatia progressiva, poiché minime alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico possono causare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal in pazienti con alterata funzionalità epatica.

Stenosi aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

Come con altri vasodilatatori, si raccomanda speciale cautela in pazienti con stenosi aortica o 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 e Idroclorotiazide Hexal non è raccomandato in questa popolazione.

Squilibrio elettrolitico

Una determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli appropriati. I tiazidici, inclusa idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (ipercalcemia, ipokaliemia, iponatriemia, ipomagnesiemia ed alcalosi ipocloremica).

I diuretici tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare aumenti intermittenti e lievi delle concentrazioni sieriche di calcio.

Un'ipercalcemia marcata può essere un segno di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere sospesi prima di effettuare le prove di funzionalità paratiroidea.

Idroclorotiazide aumenta in maniera dose-dipendente l'escrezione urinaria di potassio che può indurre ipokaliemia. Questo effetto dell'idroclorotiazide sembra meno evidente quando viene associato a candesartan cilexetil. Il rischio di ipokaliemia può aumentare nei pazienti con cirrosi epatica, con

diuresi rapida, in pazienti con inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi od ormone adrenocorticotropo (ACTH).

Il trattamento con candesartan cilexetil può causare iperkaliemia, specialmente in presenza di insufficienza cardiaca e/o compromissione della funzionalità renale. L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal e diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti salini contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (per es. eparina sodica) può portare ad aumenti della potassiemia. Si deve effettuare un monitoraggio del potassio, secondo necessità. I tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può indurre ipomagnesiemia .

Effetti metabolici ed endocrini

Il trattamento con un diuretico tiazidico può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'aggiustamento della dose dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. Un diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidici. Aumenti nei livelli di colesterolo e dei trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici. Alle dosi contenute in Candesartan e Idroclorotiazide Hexal sono stati riportati solo effetti minimi. I diuretici tiazidici aumentano l'uricemia e possono causare gotta in pazienti predisposti.

Fotosensibilità

Durante l'uso di diuretici tiazidici sono state riportate reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Nel caso si manifesti una reazione di fotosensibilità si raccomanda di interrompere il trattamento. Qualora sia necessario riprendere il trattamento, si raccomanda di proteggere le parti del corpo esposte alla luce del sole o ai raggi UVA artificiali.

Aspetti generali

In pazienti il cui tono vascolare e la 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, compresi gli AIIA, è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. Come con altri farmaci antipertensivi, l'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare aterosclerotica può comportare l'insorgenza di infarto miocardico o di ictus.

Possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità ad idroclorotiazide, indipendentemente dal fatto che i pazienti abbiano o meno un'anamnesi di allergia o di asma bronchiale, ma sono più probabili in questo tipo di pazienti. Con l'uso di diuretici tiazidici è stata riportata esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

L'effetto antiipertensivo di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal può essere potenziato da altri antiipertensivi.

Questo medicinale contiene lattosio, come eccipiente, e pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. 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, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

L'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal può determinare risultati positivi ai controlli antidoping a causa del idroclorotiazide.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

I composti che sono stati sperimentati negli studi di farmacocinetica clinica includono warfarin, digossina, contraccettivi orali (cioè etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide e nifedipina. In questi studi non sono state identificate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

L'effetto potassio-depletore di idroclorotiazide potrebbe essere potenziato da altri farmaci associato a perdita di potassio ed ipokaliemia (per es.: altri diuretici kaliuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina sodica G, derivati dell'acido salicilico, steroidi, ACTH).

L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal e diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio o sostituti salini contenenti potassio o altri prodotti medicinali che possono innalzare i livelli sierici di potassio (per es. eparina sodica), può portare ad aumenti della potassiemia. Il monitoraggio della potassiemia deve essere effettuato in maniera appropriata in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Ipokaliemia e ipomagnesiemia indotte da diuretici predispongono ai potenziali effetti cardiotossici dei glicosidi digitalici e degli antiaritmici. Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli di potassiemia quando Candesartan e Idroclorotiazide Hexal viene somministrato con tali farmaci e con i seguenti

medicinali che possono indurre torsioni di punta:

- Antiaritmici di classe Ia (per es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- Antiaritmici di classe III (per es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- Alcuni antipsicotici (per es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- Altri (per es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina ev, alofantrina, chetanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfinadina, vincamina ev)

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e reazioni tossiche sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE) o idroclorotiazide. Un effetto simile è stato riportato anche con gli AIIRA. Non è raccomandato l'uso di candesartan ed idroclorotiazide 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 del potassio sierico, 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 all'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente. L'effetto diuretico, natriuretico ed antipertensivo di idroclorotiazide è attenuato dai farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

L'assorbimento di idroclorotiazide è ridotto da colestipolo o colestiramina.

L'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (per es. tubocurarina) può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della diminuita escrezione. Se si devono prescrivere supplementi di calcio o Vitamina D, i livelli sierici di calcio devono essere controllati ed il dosaggio adeguato di conseguenza.

L'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere aumentato dai tiazidici.

Agenti anticolinergici (per es. atropina, biperidene) possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

I tiazidici possono aumentare il rischio di eventi avversi causati da amantadina.

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (per es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

L'ipotensione posturale può aggravarsi con l'assunzione simultanea di alcool, barbiturici o anestetici.

Il trattamento con diuretici tiazidici può ridurre la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'adeguamento posologico di farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. La metformina deve essere impiegata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da possibile insufficienza renale funzionale correlata all'idroclorotiazide.

Idroclorotiazide può causare una diminuzione della risposta arteriosa alle ammine pressorie (per es. adrenalina), ma non tale da abolirne l'effetto pressorio.

Idroclorotiazide può aumentare il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con alte dosi di mezzi di contrasto iodati.

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze di tipo gottoso.

Il trattamento concomitante con baclofene, amifostina, antidepressivi triciclici o neurolettici può causare un potenziamento dell'effetto antiipertensivo ed indurre ipotensione.

4. 6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA)

L'uso degli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (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 siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. 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, 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.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide:

L'esperienza con l'uso di idroclorotiazide in gravidanza è limitata, specie durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il meccanismo d'azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare ed indurre effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a cause del rischio di diminuzione del volume del plasma e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usato per ipertensione essenziale in donne incinte tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIIRA)

Dato che non sono disponibili informazioni sull'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal durante l'allattamento, l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con un miglior profilo di sicurezza noto durante l'allattamento, soprattutto in caso di neonati o di bambini prematuri.

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide viene escreto nel latte materno umano in quantità minime. I tiazidi, causando

intensa diuresi ad alte dosi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal durante l'allattamento non è raccomandato.

4. 7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tenere in considerazione che occasionalmente possono verificarsi capogiri o

affaticamento durante il trattamento con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal.

4. 8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con candesartan cilexetil/idroclorotiazide le reazioni avverse sono state lievi e transitorie. La sospensione del trattamento dovuta ad eventi avversi è stata simile con candesartan cilexetil/idroclorotiazide (2,3-3,3%) e placebo (2,7-4,3%).

Negli studi clinici con candesartan cilexetil/idroclorotiazide, le reazioni avverse sono state limitate agli eventi già osservati precedentemente con candesartan cilexetil e/o idroclorotiazide.

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate con candesartan cilexetil in studi clinici e nell'esperienza post-marketing. 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.

Le frequenze usate nelle tabelle in tutto il paragrafo 4.8 sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione respiratoria
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperkaliemia, iponatremia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri/vertigini, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, rash cutaneo, orticaria,

		prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Dolore alla schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Alterazione della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate con idroclorotiazide in monoterapia generalmente alla dose di 25 mg o superiore.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, depressione del midollo osseo, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperglicemia, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (inclusa iponatremia e ipokaliemia)
Disturbi psichiatrici	Raro	Disturbi del sonno, depressione, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Comune	Lieve senso di stordimento, vertigini
	Raro	Parestesia
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata transitoria
	Non nota	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione posturale
	Raro	Angite necrotizzante (vasculite e vasculite cutanea)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Anoressia, perdita dell'appetito, irritazione gastrica, diarrea, stipsi
	Raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero (ittero colestatico)

		intraepatico)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash, orticaria, reazioni di fotosensibilità
	Raro	Necrolisi epidermica tossica, reazioni tipo lupus eritematoso cutaneo, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Glicosuria
	Raro	Disfunzione renale e nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Debolezza
	Raro	Febbre
Esami diagnostici	Comune	Aumenti di colesterolo e trigliceridi
	Raro	Aumenti di azotemia e creatinina sierica

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4. 9 Sovradosaggio

Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, la manifestazione principale da sovradosaggio di candesartan cilexetil dovrebbe 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.

La manifestazione principale da sovradosaggio con idroclorotiazide è la perdita acuta di liquidi e di elettroliti. Sono stati osservati anche sintomi come capogiri, ipotensione, sete, tachicardia, aritmie ventricolari, sedazione/alterazione dello stato di coscienza e crampi muscolari.

Modalità di intervento in caso di sovradosaggio

Nessuna informazione specifica è disponibile nel trattamento di sovradosaggio con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal.

In caso di sovradosaggio si consiglia, comunque, di intraprendere le seguenti misure.

Quando indicato, si dovrebbe considerare l'eventualità di indurre il vomito o di effettuare una lavanda gastrica. 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 di soluzione salina isotonica. Gli elettroliti sierici e l'equilibrio acido-base devono essere monitorati e corretti, se necessario. Farmaci simpaticomimetici possono essere somministrati nel caso in cui le misure summenzionate fossero insufficienti

Candesartan non può essere rimosso tramite emodialisi. Non è nota la quantità di idroclorotiazide che può essere rimossa tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'Angiotensina II + diuretici, codice ATC : C09DA06

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione e di 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 stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo 1 (AT1).

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco che è rapidamente convertito in sostanza attiva, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è un AIIIRA selettivo per i recettori AT1, con stretto legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività agonista.

Candesartan non influenza l'ACE o altri sistemi enzimatici di solito associati all'uso degli ACE-inibitori.

Poiché non c'è alcun effetto sulla degradazione delle chinine o sul metabolismo di altre sostanze, come la sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIIRA) siano associati a tosse. In studi clinici controllati di confronto tra candesartan cilexetil e ACE-inibitori, l'incidenza della tosse è stata più bassa in pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega né blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori AT1 si manifesta con aumenti dose correlati dei livelli plasmatici di renina, angiotensina I e angiotensina II, e in un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

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 o placebo con altri trattamenti antiipertensivi 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, eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1.000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1.000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, CI 95% da 0,75 a 1,06, p= 0,19).

L'idroclorotiazide inibisce il riassorbimento attivo di sodio, principalmente nei tubuli renali distali e favorisce l'escrezione di sodio, cloro e acqua. L'escrezione renale di potassio e magnesio aumenta in maniera dose-dipendente, mentre il calcio è riassorbito in maggior misura. L'idroclorotiazide diminuisce il volume plasmatico e i liquidi extracellulari e riduce la gittata cardiaca e la pressione arteriosa. Durante la terapia a lungo termine, la riduzione delle resistenze periferiche contribuisce alla riduzione della pressione arteriosa.

Studi clinici allargati hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide reduce il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Candesartan e idroclorotiazide hanno effetti antiipertensivi additivi. Nei pazienti ipertesi, Candesartan e Idroclorotiazide Hexal causa una riduzione dose dipendente e di lunga durata della pressione arteriosa senza aumenti riflessi della frequenza cardiaca. Non si sono osservati gravi o eccessivi effetti di ipotensione da prima dose o effetti rebound dopo la sospensione del trattamento. Dopo somministrazione di una singola dose di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal, l'inizio dell'effetto antiipertensivo insorge generalmente entro 2 ore. Nel trattamento continuato, il massimo effetto antiipertensivo sulla pressione arteriosa si ottiene entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Candesartan e Idroclorotiazide Hexal, somministrato una volta al giorno, determina una riduzione efficace ed omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore, con una piccola differenza tra l'effetto di picco e quello di valle durante l'intervallo fra dosi. In uno studio randomizzato, in doppio-cieco, Candesartan e Idroclorotiazide Hexal 16 mg/12,5 mg somministrato una volta al giorno, ha ridotto in modo significativamente maggiore la pressione arteriosa ed ha controllato un maggior numero di pazienti rispetto all'associazione losartan/idroclorotiazide 50 mg/12,5 mg una volta al giorno.

In studi in doppio-cieco, randomizzati, l'incidenza degli eventi avversi, specialmente la tosse, è stata più bassa durante il trattamento con Candesartan e Idroclorotiazide Hexal rispetto al trattamento con la

combinazione di ACE-inibitori ed idroclorotiazide.

In due studi clinici (randomizzati, in doppio-cieco, controllati verso placebo, in gruppi paralleli) che hanno coinvolto rispettivamente 275 e 1524 pazienti randomizzati, le associazioni candesartan cilexetil/idroclorotiazide da 32 mg/12,5 mg e 32 mg/25 mg hanno indotto riduzioni della pressione sanguigna pari rispettivamente a 22/15 mmHg e 21/14 mmHg, e sono apparse significativamente più efficaci rispetto ai rispettivi componenti singoli.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio-cieco, in gruppi paralleli comprendente 1975 pazienti randomizzati non adeguatamente controllati con 32 mg di candesartan cilexetil una volta al giorno, l'aggiunta di 12,5 mg o 25 mg di idroclorotiazide ha indotto ulteriori riduzioni della pressione sanguigna. L'associazione candesartan cilexetil/idroclorotiazide da 32 mg/25 mg è stata significativamente più efficace rispetto all'associazione da 32 mg/12,5 mg, e le riduzioni medie globali della pressione sanguigna sono state rispettivamente di 16/10 mmHg e 13/9 mmHg.

Candesartan cilexetil/idroclorotiazide è efficace, in egual misura, in tutti i pazienti a prescindere dall'età e dal sesso.

Attualmente non ci sono dati sull'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide in pazienti con malattia renale/nefropatia, funzione ventricolare sinistra ridotta/insufficienza cardiaca congestizia e post-infarto miocardico.

Duplici blocco del sistema renina-aldosterone-angiotensina (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi

avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5. 2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di candesartan cilexetil ed idroclorotiazide non produce un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di entrambe le sostanze.

Assorbimento e distribuzione

Candesartan cilexetil

A seguito di 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 soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. I valori medi di concentrazione al picco (C_{max}) sono raggiunti 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. Nessuna differenza nella farmacocinetica di candesartan è stata osservata nei due sessi. L'area sotto la curva (AUC) della concentrazione sierica nel tempo 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.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale con una biodisponibilità assoluta approssimativamente del 70%. La somministrazione concomitante di cibo incrementa

l'assorbimento di circa il 15%. La biodisponibilità può diminuire in pazienti con insufficienza cardiaca ed edema pronunciato.

Il legame di idroclorotiazide con le proteine plasmatiche è di circa il 60%. Il volume apparente di distribuzione è approssimativamente di 0,8 l/kg.

Biotrasformazione ed eliminazione

Candesartan cilexetil

Candesartan viene eliminato quasi interamente 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 sono attese interazioni *in vivo* con farmaci il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. L'emivita terminale ($t_{1/2}$) di candesartan è di circa 9 ore. Non si osserva accumulo a seguito di dosi ripetute. L'emivita di candesartan rimane imm modificata (approssimativamente 9 ore) dopo somministrazione di candesartan cilexetil in combinazione con idroclorotiazide. Nessun accumulo addizionale di candesartan si manifesta dopo somministrazioni ripetute della combinazione rispetto alla monoterapia.

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 avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di 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.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide non è metabolizzata ed è escreta quasi interamente come farmaco imm modificato tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. L'emivita terminale ($t_{1/2}$) di idroclorotiazide è approssimativamente di 8 ore. Approssimativamente il 70% di una dose orale è eliminata nelle urine entro 48 ore. L'emivita dell'idroclorotiazide rimane invariata (approssimativamente 8 ore) dopo somministrazione di idroclorotiazide in combinazione con candesartan cilexetil. Non c'è accumulo addizionale di idroclorotiazide dopo somministrazioni ripetute della combinazione rispetto alla monoterapia.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Candesartan cilexetil

Nei soggetti anziani (età superiore ai 65 anni), sia la Cmax che la AUC di candesartan risultano aumentate circa del 50% e 80% rispettivamente, in confronto ai soggetti giovani. Comunque, la risposta pressoria e l'incidenza di eventi avversi sono simili dopo la somministrazione di una stessa dose di Candesartan e Idroclorotiazide Hexal nei pazienti giovani e anziani (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con alterazione della funzionalità renale di grado lieve e moderato, la Cmax e la AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e il 70%, ma il $t_{1/2}$ non è risultato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. Le variazioni corrispondenti in pazienti con grave compromissione della funzionalità 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 della funzionalità renale. Il profilo farmacocinetico nei pazienti in emodialisi è risultato simile a quello dei pazienti con alterata funzionalità renale di grado severo.

In due studi, entrambi su pazienti con alterata funzionalità 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 della funzionalità epatica.

Idroclorotiazide

Il $t_{1/2}$ terminale di idroclorotiazide è prolungato nei pazienti con alterazione della funzione renale.

5. 3 Dati preclinici di sicurezza

Non si sono osservati effetti tossici nuovi con la combinazione rispetto a quelli osservati con i singoli componenti. In studi preclinici di sicurezza candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri eritrocitari 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 rigenerazione, dilatazione e basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di azotemia e creatinina) sono stati indotti da candesartan e potrebbero essere secondary all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. L'aggiunta di idroclorotiazide potenzia la nefrotossicità di candesartan. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. Queste modificazioni possono essere considerate come conseguenti all'azione farmacologica di candesartan e di scarsa rilevanza clinica.

E' stata osservata fetotossicità nella gravidanza avanzata con candesartan. L'aggiunta di idroclorotiazide non ha influenzato significativamente lo sviluppo fetale nei ratti, topi o conigli (vedere paragrafo 4.6).

Candesartan ed idroclorotiazide mostrano attività genotossica a concentrazioni/dosi molto alte.

I dati di genotossicità *in vitro* e *in vivo* indicano che è improbabile che candesartan ed idroclorotiazide esercitino attività mutagenica o clastogenica nelle condizioni di uso clinico.

Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità con entrambi i composti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6. 1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Povidone K-30
Carragenina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Ossido di ferro rosso (E 172)
Ossido di ferro giallo (E 172)

6. 2 Incompatibilità

Non pertinente.

6. 3 Periodo di validità

2 anni.

6. 4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

6. 5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/Al con essiccante: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6. 6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal S.p.A., Largo U. Boccioni, 1 21040 Origgio (VA)

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

"16 mg/12,5 mg compresse" 7 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169095
"16 mg/12,5 mg compresse" 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169107
"16 mg/12,5 mg compresse" 14 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169119
"16 mg/12,5 mg compresse" 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169121
"16 mg/12,5 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169133
"16 mg/12,5 mg compresse" 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169145
"16 mg/12,5 mg compresse" 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169158
"16 mg/12,5 mg compresse" 98 compresse in blister AL/AL AIC n. 041169160

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09/05/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO