

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan Teva Italia 8 mg compresse
Candesartan Teva Italia 16 mg compresse
Candesartan Teva Italia 32 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 8 mg di candesartan cilexetil.
Ogni compressa contiene 16 mg di candesartan cilexetil.
Ogni compressa contiene 32 mg di candesartan cilexetil.

Eccipienti con effetti noti:

Lattosio:

43,725 mg di lattosio monoidrato / compressa da 8 mg.
87,45 mg di lattosio monoidrato / compressa da 16 mg.
174,90 mg di lattosio monoidrato / compressa da 32 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Candesartan Teva Italia 8 mg Compresse

Compressa rosa, a forma di capsula, di 7,7 mm di lunghezza e 3,5 mm di larghezza, con linea di incisione su entrambi i lati. Su entrambi i lati della compressa è impresso il numero " 8 | C ". La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Candesartan Teva Italia 16 mg Compresse

Compressa rosa, a forma di capsula, di 9,7 mm di lunghezza e 4,3 mm di larghezza, con linea di incisione su un lato. Su un lato della compressa è impresso il numero "16". Sul lato della compressa con linea di incisione è impresso "C | C". La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Candesartan Teva Italia 32 mg Compresse

Compressa rosa, a forma di capsula, di 12,2 mm di lunghezza e 5,4 mm di larghezza, con linea di incisione su un lato. Su un lato della compressa è impresso il numero "32". Sul lato della compressa con linea di incisione è impresso "C | C". La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Candesartan Teva Italia è indicato per:

Il trattamento dell'ipertensione essenziale nell'adulto;

Il trattamento di pazienti adulti con insufficienza cardiaca e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$) quando gli ACE-inibitori non sono tollerati o come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, nonostante la terapia ottimale, quando gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non sono tollerati (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

Trattamento dell'ipertensione essenziale in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 a <18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia nell'ipertensione

La dose iniziale raccomandata e la dose abituale di mantenimento di Candesartan Teva Italia sono di 8 mg una volta al giorno. Il massimo effetto antipertensivo si ottiene entro 4 settimane. In alcuni pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 16 mg una volta al giorno fino a un massimo di 32 mg una volta al giorno. La terapia deve essere aggiustata in base alla risposta pressoria. Candesartan Teva Italia può essere somministrato anche con altri antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). L'aggiunta di idroclorotiazide ha mostrato un effetto antipertensivo addizionale con varie dosi di Candesartan Teva Italia.

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun aggiustamento iniziale della dose nelle popolazioni anziane.

Pazienti con deplezione del volume intravascolare

Può essere presa in considerazione una dose iniziale di 4 mg per i pazienti a rischio di ipotensione, ad esempio i pazienti con possibile deplezione del volume (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale

La dose iniziale è di 4 mg nei pazienti con insufficienza renale, inclusi i pazienti emodializzati. La dose deve essere titolata in base alla risposta. Esistono esperienze limitate nei pazienti con insufficienza renale molto grave o allo stadio terminale ($Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min.}$) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata si consiglia una dose iniziale di 4 mg una volta al giorno. La dose può essere aggiustata in base alla risposta. Candesartan Teva Italia è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica e/o colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Pazienti neri

L'effetto antipertensivo di candesartan è meno pronunciato nei pazienti neri rispetto ai pazienti non di razza nera. Di conseguenza, nei pazienti neri può rendersi necessario con maggiore frequenza l'incremento progressivo di Candesartan Teva Italia e della terapia concomitante per il controllo della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 a <18 anni:

La dose iniziale raccomandata è di 4 mg una volta al giorno.

- Per i pazienti di peso <50 kg: Nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 8 mg una volta al giorno.
- Per i pazienti di peso $\geq 50 \text{ kg}$: Nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 8 mg una volta al giorno e poi a 16 mg una volta al giorno se necessario (vedere paragrafo 5.1).

Dosi superiori a 32 mg non sono state studiate in pazienti pediatrici.

La maggior parte dell'effetto antipertensivo si ottiene entro 4 settimane.

Per i bambini con possibile deplezione del volume intravascolare (ad esempio, i pazienti trattati con diuretici, in particolare quelli con funzione renale compromessa), il trattamento con Candesartan Teva Italia deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e una dose iniziale più bassa rispetto alla dose la base generale di cui sopra dovrebbe essere considerato (vedere paragrafo 4.4).

Candesartan Teva Italia non è stato studiato nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min/1.73m² (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici Neri

L'effetto antipertensivo di Candesartan Teva Italia è meno pronunciato nei pazienti neri rispetto a quelli non neri (vedere paragrafo 5.1).

I bambini di età inferiore a 1 anno < 6 anni

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei bambini di età da 1 a < 6 anni di età. Dati attualmente disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma nessuna raccomandazione riguardante la posologia può essere fatta.

Candesartan Teva Italia è controindicato nei bambini di età inferiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.3).

Posologia nell'insufficienza cardiaca

La dose iniziale raccomandata abitualmente di Candesartan Teva Italia è di 4 mg una volta al giorno. L'incremento progressivo della dose fino alla dose target di 32 mg una volta al giorno (la dose massima) o alla dose massima tollerata avviene raddoppiando la dose a intervalli di almeno 2 settimane (vedere paragrafo 4.4). La valutazione dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca deve sempre comprendere la determinazione della funzionalità renale, incluso il monitoraggio di creatinemia e potassiemia. Candesartan Teva Italia può essere somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca, tra cui ACE-inibitori, betabloccanti, diuretici e digitalici o un'associazione di questi prodotti. Candesartan Teva Italia può essere somministrato contemporaneamente a un ACE-inibitore in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, nonostante la terapia standard ottimale per l'insufficienza cardiaca quando gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non sono tollerati. L'associazione di un ACE-inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio e Candesartan Teva Italia non è consigliata e deve essere presa in considerazione soltanto dopo aver valutato con attenzione i potenziali rischi e benefici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Popolazioni di pazienti speciali

Non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale per i pazienti anziani o i pazienti con deplezione del volume intravascolare o insufficienza renale o insufficienza epatica da lieve a moderata.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Candesartan Teva Italia nei bambini di età compresa tra la nascita e i 18 anni di vita non sono state stabilite nel trattamento dell'insufficienza cardiaca. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Candesartan Teva Italia deve essere assunto una volta al giorno con o senza cibo.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Grave insufficienza epatica e/o colestasi.

I bambini di età inferiore a 1 anno (vedere paragrafo 5.3).

L'uso concomitante di Candesartan Teva Italia con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alterata funzionalità renale

Come per gli altri agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, si possono prevedere alterazioni della funzionalità renale nei pazienti predisposti trattati con Candesartan Teva Italia.

Quando si usa Candesartan Teva Italia nei pazienti ipertesi con insufficienza renale, si consiglia un monitoraggio periodico dei livelli di potassiemia e creatininemia. Esistono esperienze limitate nei pazienti con insufficienza renale molto grave o allo stadio terminale ($Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min.}$). In questi pazienti, Candesartan Teva Italia deve essere incrementato progressivamente con cautela effettuando un attento monitoraggio della pressione.

La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve includere valutazioni periodiche della funzionalità renale, specialmente nei pazienti anziani di età pari o superiore a 75 anni e nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Durante l'incremento progressivo della dose di Candesartan Teva Italia, si consiglia il monitoraggio della creatininemia e della potassiemia. Le sperimentazioni cliniche sull'insufficienza cardiaca non comprendevano pazienti con creatinina sierica $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Terapia concomitante con un ACE-inibitore nell'insufficienza cardiaca

Il rischio di reazioni avverse, specialmente ipotensione e iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare se Candesartan Teva Italia viene assunto in associazione a un ACE-inibitore. La tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e candesartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato 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.

Emodialisi

Durante la dialisi, la pressione arteriosa può essere particolarmente sensibile al blocco dei recettori AT_1 a causa della riduzione del volume plasmatico e dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, Candesartan Teva Italia deve essere incrementato progressivamente con cautela effettuando un attento monitoraggio della pressione nei pazienti emodializzati.

Stenosi dell'arteria renale

I farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, tra cui gli antagonisti del recettore 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.

Trapianto renale

Non ci sono esperienze circa l'uso di Candesartan Teva Italia in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

Ipotensione

Durante il trattamento con Candesartan Teva Italia, nei pazienti con insufficienza cardiaca può insorgere ipotensione. Questa può insorgere anche nei pazienti ipertesi con deplezione del volume intravascolare, ad esempio nei pazienti che assumono diuretici ad alto dosaggio. Occorre procedere con cautela quando si inizia la terapia e tentare di correggere l'ipovolemia.

Anestesia e interventi chirurgici

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

Stenosi della valvola aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

Come con altri vasodilatatori, occorre particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica o mitralica emodinamicamente rilevante o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono al trattamento con farmaci antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, l'uso di Candesartan Teva Italia non è consigliato in questa popolazione.

Iperpotassiemia

L'uso concomitante di Candesartan Teva Italia con diuretici a risparmio di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (ad es. l'eparina) può determinare un aumento della potassiemia nei pazienti ipertesi. Qualora necessario, eseguire un monitoraggio del potassio.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca trattati con Candesartan Teva Italia, può insorgere iperpotassiemia. Si consiglia il monitoraggio periodico della potassiemia. L'associazione di un ACE-inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio (ad esempio, lo spironolactone) e Candesartan Teva Italia non è consigliata e deve essere presa in considerazione soltanto dopo aver valutato con attenzione i potenziali rischi e benefici.

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

Aspetti generali

Nei pazienti i cui tono vasale e funzione renale dipendono in modo predominante dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o con nefropatia di base, compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che agiscono su questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. La possibilità di simili effetti non può essere esclusa con l'uso degli AIIIRA. Come con altri farmaci antipertensivi, l'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare ischemica potrebbe comportare l'insorgenza di infarto miocardico o ictus.

L'effetto antipertensivo di candesartan può essere potenziato da altri medicinali con proprietà antipertensive, prescritti a tale scopo o per altre indicazioni.

Candesartan Teva Italia contiene lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari quali intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi oppure malassorbimento di glucosio-galattosio devono evitare di assumere questo medicinale.

Gravidanza

La terapia con AIIRA non deve essere iniziata durante la gravidanza. Salvo che il proseguimento della terapia con AIIRA sia considerato fondamentale, le pazienti che hanno in programma una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi con un profilo di sicurezza accertato per l'uso in gravidanza. Una volta diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Uso in popolazione pediatrica, inclusi i pazienti con insufficienza renale

Candesartan Teva Italia non è stato studiato nei bambini con un tasso di filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min/1.73m² (vedere paragrafo 4.2).

Per i bambini con possibile deplezione del volume intravascolare (ad esempio, i pazienti trattati con diuretici, in particolare quelli con funzione renale compromessa), il trattamento Candesartan Teva Italia deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e ridurre il dosaggio iniziale deve essere considerata (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti post-menarca la possibilità di gravidanza deve essere valutato su base regolare. Informazioni adeguate dovrebbero essere date e/o intrapresa un'azione per prevenire il rischio di esposizione durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

I composti che sono stati sperimentati negli studi clinici di farmacocinetica includono idroclorotiazide, warfarin, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide e nifedipina. Non sono state identificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con questi farmaci.

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri farmaci (ad es., l'eparina) può aumentare i livelli di potassio. Qualora necessario, eseguire un monitoraggio del potassio (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e casi di tossicità durante la somministrazione concomitante del litio con ACE-inibitori. Un effetto simile può insorgere con gli AIIRA. L'uso di candesartan con il litio è sconsigliato. Se l'associazione è necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

La somministrazione contemporanea di AIIRA e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (ad esempio, inibitori selettivi di COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/giorno) e FANS non selettivi) può determinare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

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 di potassiemia, specialmente nei pazienti con preesistente funzione renale compromessa. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specie 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 da allora in poi periodicamente.

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).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica riguardante il rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva, tuttavia non è possibile escludere un lieve aumento del rischio. Mentre non sono disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli AIIRA, possono esistere rischi simili per questa classe di farmaci. Salvo che il proseguimento della terapia con AIIRA sia considerato fondamentale, le pazienti che hanno in programma una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi con un profilo di sicurezza accertato per l'uso in gravidanza. Una volta diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È stato accertato che l'esposizione alla terapia con AIIRA durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità umana (funzionalità renale diminuita, oligoidramnios, ossificazione cranica ritardata) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione ad AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I bambini le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere tenuti sotto attenta osservazione per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni in merito all'uso di Candesartan Teva Italia durante l'allattamento al seno, Candesartan Teva Italia non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio accertati, specialmente in caso di allattamento di neonati o bambini prematuri.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di candesartan sulla capacità di guidare veicoli e di usare di macchinari. Tuttavia, occorre tenere presente che durante il trattamento con Candesartan Teva Italia si possono verificare occasionalmente capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Trattamento dell'ipertensione

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

Da un'analisi complessiva dei dati sui pazienti ipertesi ottenuti da studi clinici, sono state definite le seguenti reazioni avverse con candesartan cilexetil in base all'incidenza di eventi avversi con candesartan cilexetil almeno dell'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo. Secondo questa definizione, le reazioni avverse segnalate più comunemente erano capogiri/vertigini, cefalea e infezione delle vie respiratorie.

Di seguito sono presentati le reazioni avverse registrate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing.

Le frequenze degli eventi avversi sono classificati come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Comune: infezione delle vie respiratorie

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: leucopenia, neutropenia ed agranulocitosi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto rari: iperpotassiemia, iponatriemia

Patologie del sistema nervoso

Comuni: capogiri / vertigini, mal di testa

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto rari: tosse

Patologie gastrointestinali

Molto raro: nausea

Non nota: diarrea

Patologie epatobiliari

Molto raro: aumento degli enzimi epatici, alterazione della funzionalità epatica o epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: angioedema, eruzione cutanea, orticaria, prurito

Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo

Molto raro: dolore alla schiena, artralgia, mialgia

Patologie renali e urinarie

Molto raro: insufficienza renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4).

Analisi di laboratorio

In generale, non sono stati osservati effetti di Candesartan Teva Italia di importanza clinica sulle variabili di laboratorio di routine. Come per gli altri inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state registrate lievi riduzioni dell'emoglobina. Generalmente non è necessario il monitoraggio di routine delle variabili di laboratorio per i pazienti che ricevono Candesartan Teva Italia. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale, si consiglia un monitoraggio periodico dei livelli di potassiemia e creatininemia.

Popolazione Pediatrica

La sicurezza di candesartan è stato monitorato in 255 bambini ed adolescenti ipertesi, di età compresa tra 6 a < 18 anni, nel corso di una quattro settimane studio di efficacia clinica e uno studio in aperto di 1 anno (vedere paragrafo 5.1). In quasi tutte le diverse classi di sistemi e organi, la frequenza degli eventi avversi nei bambini sono comuni entro intervallo / raro. Anche se la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelli degli adulti (vedi sopra), la frequenza di tutti gli eventi avversi sono maggiori nei bambini e negli adolescenti, in particolare:

- Mal di testa, vertigini e infezione del tratto respiratorio superiore, sono “molto comuni” ($\geq 1/10$) nei bambini e comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$) negli adulti.
- Tosse è “molto comune” ($\geq 1/10$) nei bambini e molto raro ($< 1/10.000$) negli adulti.
- Rash è “comune” ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$) nei bambini e “molto raro” ($< 1/10.000$) negli adulti.

- Iperkaliemia, iponatremia e funzionalità epatica anomala sono non comune ($\geq 1/1.000$ fino a $<1/100$) nei bambini e molto raro ($< 1/10.000$) negli adulti.
- Aritmia sinusale, Nasofaringite, piressia sono “comune” ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$) e dolore orofaringeo è “molto comune” ($\geq 1/10$) nei bambini; ma nessuno sono riportati negli adulti. Tuttavia queste sono malattie temporanee e diffuse infanzia.
- Diarrea: non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Il profilo di sicurezza complessivo di candesartan in pazienti pediatrici non si discosta significativamente dal profilo di sicurezza negli adulti.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca

Il profilo degli eventi avversi di Candesartan Teva Italia nei pazienti con insufficienza cardiaca era coerente con le proprietà del farmaco e le condizioni di salute dei pazienti. Nel programma clinico CHARM, che metteva a confronto Candesartan in dosi fino a 32 mg (n=3803) e il placebo (n=3796), il 21,0% del gruppo di trattamento con candesartan cilexetil e il 16,1% del gruppo di trattamento con il placebo hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse segnalate più comunemente erano iperpotassiemia, ipotensione e insufficienza renale. Questi eventi erano più comuni nei pazienti di età superiore ai 70 anni, nei diabetici e nei soggetti che assumevano altri farmaci che incidono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare un ACE-inibitore e/o lo spironolactone.

La tabella seguente presenta le reazioni avverse registrate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: leucopenia, neutropenia ed agranulocitosi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: iperkaliemia

Molto raro: iponatriemia

Patologie del sistema nervoso

Molto rari: vertigini, mal di testa

Patologie vascolari

Comune: ipotensione

Patologie gastrointestinali

Molto raro: nausea

Non nota: diarrea

Patologie epatobiliari

Molto raro: aumento degli enzimi epatici, alterazione della funzionalità epatica o epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: angioedema, eruzione cutanea, orticaria, prurito

Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo

Molto raro: dolore alla schiena, artralgia, mialgia

Patologie renali e urinarie

Comune: Insufficienza renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4).

Analisi di laboratorio

L'iperpotassiemia e l'insufficienza renale sono comuni nei pazienti trattati con Candesartan Teva Italia per l'indicazione di insufficienza cardiaca. Si consiglia il monitoraggio periodico della creatininemia e della potassiemia (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazioni delle reazioni avverse sospette

Le segnalazioni 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:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, le principali manifestazioni da sovradosaggio di Candesartan cilexetil dovrebbero essere ipotensione sintomatica e capogiri. Nei rari casi di sovradosaggio (fino a 672 mg di Candesartan cilexetil), la guarigione del paziente è avvenuta senza conseguenze.

Gestione

Se dovesse insorgere ipotensione sintomatica, occorre istituire un trattamento sintomatico e monitorare i segni vitali. Il paziente deve essere posto in posizione supina con le gambe sollevate. Se questo non fosse sufficiente, il volume plasmatico deve essere incrementato, ad esempio tramite infusione di soluzione salina isotonica. I farmaci simpaticomimetici possono essere somministrati nel caso in cui le misure summenzionate fossero insufficienti. Candesartan non può essere rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, semplici, codice ATC C09CA06.

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e influisce sulla patofisiologia dell'ipertensione, dell'insufficienza cardiaca e di altre patologie cardiovascolari. 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 indicato per l'assunzione orale. È rapidamente convertito nel principio attivo, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (AIIA), selettivo per i recettori AT₁, con stretta affinità di legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività agonista.

Candesartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che converte l'angiotensina I in angiotensina II e degrada la bradichinina. Non vi è alcun effetto sull'ACE e nessun potenziamento della bradichinina o della sostanza P. In studi clinici controllati di confronto tra candesartan e ACE-inibitori, l'incidenza della tosse è stata più bassa in pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega o blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II

(AT₁) si manifesta con aumenti dose correlati dei livelli plasmatici della renina, dei livelli di angiotensina I e angiotensina II e in un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Ipertensione

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

Dopo la somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil, l'inizio dell'effetto antipertensivo insorge generalmente entro 2 ore. Nel trattamento continuato, la riduzione massima della pressione arteriosa con qualsiasi dose si ottiene generalmente entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Secondo una meta-analisi, l'aumento della dose da 16 mg a 32 mg una volta al giorno ha avuto in media un effetto supplementare ridotto. Prendendo in considerazione la variabilità inter-individuale, in alcuni pazienti ci si può aspettare un effetto maggiore della media. Candesartan cilexetil somministrato una volta al giorno determina una riduzione efficace e omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore con una piccola differenza nel rapporto valle/picco durante l'intervallo fra dosi. L'effetto antipertensivo e la tollerabilità di candesartan e losartan sono stati comparati in due studi clinici randomizzati in doppio cieco su un totale di 1268 pazienti con ipertensione da lieve a moderata. La riduzione a valle della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) è stata di 13,1/10,5 mmHg con candesartan cilexetil 32 mg somministrato una volta al giorno e di 10,0/8,7 mmHg con losartan potassico 100 mg somministrato una volta al giorno (differenza nella riduzione della pressione arteriosa 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Quando candesartan cilexetil viene associato a idroclorotiazide, si ha una riduzione della pressione arteriosa di tipo additivo. Un aumento dell'effetto antipertensivo è stato osservato anche in caso di associazione di candesartan cilexetil con amlodipina o felodipina.

I farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone esercitano un effetto antipertensivo meno pronunciato nei pazienti di razza nera (generalmente una popolazione a bassa renina) rispetto ai pazienti non di razza nera. Questo si verifica anche nel caso di candesartan. In uno studio clinico in aperto su 5156 pazienti con ipertensione diastolica, la riduzione della pressione arteriosa durante il trattamento con candesartan è stata significativamente minore nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di razza non nera (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartan incrementa il flusso ematico renale e non ha alcun effetto né incrementa il tasso di filtrazione glomerulare, riducendo nel contempo la resistenza vascolare renale e la frazione di filtrazione. In uno studio clinico a 3 mesi in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e microalbuminuria, il trattamento antipertensivo con candesartan cilexetil ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina (riduzione media del rapporto albumina/creatinina del 30%, con intervallo di confidenza al 95%, 15-42%). Attualmente non si hanno dati sull'effetto di candesartan sulla progressione a nefropatia diabetica.

Gli effetti di candesartan cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg), una volta al giorno, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4937 pazienti anziani (età 70-89 anni, di cui il 21% di età pari o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto Candesartan cilexetil o placebo con altri trattamenti antipertensivi aggiunti secondo necessità. La pressione arteriosa 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 è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nell'endpoint primario, eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Sono stati osservati 26,7 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, intervallo di confidenza al 95% da 0,75 a 1,06, $p = 0,19$).

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.

Insufficienza cardiaca

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

Questo studio controllato verso placebo, in doppio cieco, in pazienti con insufficienza cardiaca cronica di classe funzionale NYHA da II a IV consisteva in tre studi separati: CHARM-Alternative (n=2028) in pazienti con LVEF \leq 40% non trattati con ACE-inibitori a causa di intolleranza (principalmente dovuta a tosse, 72%), CHARM-Added (n=2548) in pazienti con LVEF \leq 40% e trattati con un ACE-inibitore e CHARM-Preserved (n=3023) in pazienti con LVEF $>$ 40%. I pazienti che seguivano una terapia di base ottimale per l'insufficienza cardiaca cronica sono stati randomizzati a placebo o candesartan cilexetil (titolato da 4 mg o 8 mg una volta al giorno fino a 32 mg una volta al giorno o alla dose massima tollerata, dose media 24 mg) e seguiti per una mediana di 37,7 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento, il 63% dei pazienti che assumevano ancora candesartan cilexetil (89%) era arrivato alla dose target di 32 mg.

Nello studio CHARM-Alternative, l'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo (hazard ratio (HR) 0,77, intervallo di confidenza al 95% da 0,67 a 0,89, $p < 0,001$). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 23%. Il 33,0% dei pazienti trattati con candesartan (intervallo di confidenza al 95%: da 30,1 a 36,0) e il 40,0% dei pazienti trattati con placebo (intervallo di confidenza al 95%: da 37,0 a 43,1) hanno sperimentato questo endpoint, differenza assoluta 7,0% (intervallo di confidenza al 95%: da 11,2 a 2,8). È stato necessario trattare per tutta la durata dello studio 14 pazienti per prevenire la morte per eventi cardiovascolari o l'ospedalizzazione per il trattamento dell'insufficienza cardiaca. Anche l'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica è stato significativamente ridotto con candesartan (HR 0,80, intervallo di confidenza al 95% da 0,70 a 0,92, $p = 0,001$). Il 36,6% dei pazienti trattati con candesartan (intervallo di confidenza al 95%: da 33,7 a 39,7) e il 42,7% dei pazienti trattati con placebo (intervallo di confidenza al 95%: da 39,6 a 45,8) hanno sperimentato questo endpoint, differenza assoluta 6,0% (intervallo di confidenza al 95%: da 10,3 a 1,8). Sia la mortalità che la morbilità (ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica), entrambe componenti di questi endpoint combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA ($p = 0,008$).

Nello studio CHARM-Added, l'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo (hazard ratio (HR) 0,85, intervallo di confidenza al 95%: da 0,75 a 0,96, $p=0,001$). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 15%. Il 37,9% dei pazienti trattati con candesartan (intervallo di confidenza al 95%: da 35,2 a 40,6) e il 42,3% dei pazienti trattati con placebo (intervallo di confidenza al 95%: da 39,6 a 45,1) hanno sperimentato questo endpoint, differenza assoluta 4,4% (intervallo di confidenza al 95%: da 8,2 a 0,6). È stato necessario trattare per tutta la durata dello studio 23 pazienti per prevenire la morte per eventi cardiovascolari o l'ospedalizzazione per il trattamento dell'insufficienza cardiaca. Anche l'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica è stato significativamente ridotto con candesartan (HR 0,87, intervallo di confidenza al 95% da 0,78 a 0,98, $p=0,021$). Il 42,2% dei pazienti trattati con candesartan (intervallo di confidenza al 95%: da 39,5 a 45,0) e il 46,1% dei pazienti trattati con placebo (intervallo di confidenza al 95%: da 43,4 a 48,9) hanno sperimentato questo endpoint, differenza assoluta 3,9% (intervallo di confidenza al 95%: da 7,8 a 0,1). Sia la mortalità che la morbilità, entrambe componenti di questi endpoint combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA ($p=0,020$).

Nello studio CHARM-Preserved non è stata ottenuta alcuna riduzione statisticamente significativa dell'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HR 0,89, intervallo di confidenza al 95%: da 0,77 a 1,03, $p=0,118$).

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

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

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra, LVEF $\leq 40\%$), candesartan diminuisce la resistenza vascolare sistemica e la pressione capillare polmonare d'incuneamento, aumenta l'attività della renina plasmatica e la concentrazione dell'angiotensina II e riduce i livelli di aldosterone.

Popolazione pediatrica - ipertensione

Gli effetti antipertensivi di Candesartan Teva Italia sono stati valutati nei bambini ipertesi di età compresa tra 1 a < 6 anni e da 6 a < 17 anni in due studi randomizzati, multicentrici in doppio cieco, studi di 4 settimane dose-ranging.

Nei bambini di età compresa tra 1 e < 6 anni, 93 pazienti, il 74 % dei quali aveva malattia renale, sono stati randomizzati ricevere una dose orale di sospensione candesartan cilexetil 0,05 , 0,20 o 0,40 mg / kg una volta al giorno.

Il metodo di analisi era pendenza della variazione della pressione sanguigna sistolica (SBP) come funzione della dose. SBP e la pressione sanguigna diastolica (DBP) sono diminuite 6.0/5.2 a 12.0/11.1 mmHg dal basale nei tre dosi di Candesartan Teva Italia. Tuttavia, poiché non c'era gruppo placebo, la vera portata dell'effetto pressione sanguigna rimane incerto che effettua una valutazione conclusiva del rapporto rischio-beneficio difficile in questo gruppo di età.

Nei bambini di età compresa tra 6 e <17 anni, 240 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o bassa, medie o alte dosi di Candesartan Teva Italia in un rapporto di 1:2:2:2. Per i bambini che pesavano <50 kg, la dose di Candesartan Teva Italia erano 2, 8, o 16 mg una volta al giorno. Nei

bambini che pesano > 50 kg, le dosi Candesartan Teva Italia erano 4, 16 o 32 mg una volta al giorno. Candesartan a dosi pool ridotti SiSBP da 10,22 mmHg ($p < 0,0001$) e SiDBP ($P = 0,0029$) da 6,56

mmHg, dalla linea di base. Nel gruppo placebo, vi era anche una riduzione di 3,667 mmHg in SiSBP ($p = 0,0074$) e 1.80 mmHg per SiDBP ($p = 0,0992$) dalla linea di base. Nonostante la grande effetto placebo, tutte le dosi individuali Candesartan (e tutte le dosi messe in comune) erano significativamente superiore al placebo. Massima risposta in riduzione della pressione arteriosa nei bambini al di sotto e superiore a 50 kg è stato raggiunto a 8 mg e 16 mg di dosi, rispettivamente e l'effetto di un plateau dopo quel punto.

Degli iscritti, il 47 % erano pazienti neri e il 29 % era di sesso femminile, età media \pm SD era 12,9 \pm 2,6 anni. Nei bambini di età compresa tra 6 e < 17 anni c'è stata una tendenza per un minore effetto sulla pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nel principio attivo candesartan. La biodisponibilità assoluta di candesartan è approssimativamente del 40% dopo la somministrazione di una soluzione orale di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse confrontata con la stessa soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. La biodisponibilità assoluta stimata della compressa è quindi del 14%. I valori medi di concentrazione sierica al picco (C_{max}) sono raggiunti 3-4 ore dopo l'assunzione della compressa. Le concentrazioni sieriche di candesartan aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi nel range terapeutico. Non è stata osservata alcuna differenza nella farmacocinetica di candesartan imputabile al sesso. L'area sotto la curva (AUC) della concentrazione sierica nel tempo di candesartan non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa. Candesartan è altamente legato alle proteine plasmatiche (più del 99%). Il volume apparente di distribuzione di candesartan è 0,1 l/kg.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

Biotrasformazione ed eliminazione

Candesartan viene eliminato 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 dei dati in vitro, non dovrebbero manifestarsi interazioni in vivo con farmaci il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450 come CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. L'emivita terminale di candesartan è di circa 9 ore. Non si osserva accumulo a seguito di dosi ripetute.

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

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Negli anziani (età superiore ai 65 anni) la C_{max} e la AUC di candesartan risultano aumentate circa del 50% e dell'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 Teva Italia nei pazienti giovani e anziani (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con insufficienza renale di grado da lieve a 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 stato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. I corrispondenti cambiamenti in pazienti con insufficienza renale grave sono stati invece rispettivamente di circa il 50% e il 110%. Il $t_{1/2}$ terminale di candesartan è stato approssimativamente raddoppiato in pazienti con insufficienza renale grave. L'AUC di candesartan nei pazienti in emodialisi è stata simile a quella dei pazienti con insufficienza renale grave.

In due studi, entrambi condotti su pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, si è verificato un aumento dell'AUC media di candesartan del 20% circa in uno studio e dell'80% circa nell'altro studio (vedere paragrafo 4.2). Non esistono esperienze in pazienti con insufficienza epatica grave.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche del candesartan sono stati valutati nei bambini ipertesi di età 1 a < 6 anni e da 6 a < 17 anni in due studi singole dosi PK .

Nei bambini di età compresa tra 1 e < 6 anni, 10 bambini di peso da 10 a < 25 kg hanno ricevuto una dose singola di 0,2 mg / kg, sospensione orale. Non c'era alcuna correlazione tra C_{max} e dell'AUC con l'età o il peso.

Nessun dato è stato raccolto sulla clearance, quindi la possibilità di una correlazione tra liquidazione e peso/età in questa popolazione è sconosciuta.

Nei bambini di età compresa tra 6 e < 17 anni, 22 bambini hanno ricevuto una singola dose di 16 mg compresse. Non c'era alcuna correlazione tra C_{max} e dell'AUC con l'età. Tuttavia peso sembra correlare significativamente con C_{max} ($p = 0.012$) e AUC ($p = 0,011$). Nessun dato di clearance, sono stati raccolti, quindi la possibilità di una correlazione tra la clearance e peso/età in questa popolazione è sconosciuta.

Bambini > 6 anni di età avevano un'esposizione simile agli adulti somministrata la stessa dose.

La farmacocinetica di candesartan cilexetil non sono state studiate nei pazienti pediatrici <1 anno di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stata osservata alcuna tossicità sistemica anomala o a livello degli organi bersaglio a dosi clinicamente rilevanti. In studi preclinici di sicurezza candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri eritrocitari a dosi elevate nei topi, ratti, cani e nelle scimmie, causando una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, 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. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. È stato considerato che queste modificazioni possano essere state causate dall'azione farmacologica di candesartan. Con dosi terapeutiche di candesartan nell'uomo, la suddetta iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari renali non sembra avere alcuna rilevanza.

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

I dati di mutagenicità in vitro ed in vivo indicano che candesartan non esercita attività mutagenica o clastogenica in condizioni di uso clinico. Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità.

In studi preclinici in ratti normotesi neonati e giovanili, candesartan ha causato una riduzione del peso corporeo e peso del cuore. Come in animali adulti, questi effetti sono considerati derivare

dall'azione farmacologica di candesartan. Alla dose minima di 10 mg / kg esposizione a candesartan era tra 12 e 78 volte i livelli riscontrati nei bambini di età da 1 a < 6 hanno ricevuto candesartan cilexetil alla dose di 0,2 mg / kg e da 7 a 54 volte quelli trovati nei bambini di età compresa 6 a < 17 che hanno ricevuto candesartan cilexetil alla dose di 16 mg. Come senza effetti osservati non è stato identificato in questi studi, il margine di sicurezza per gli effetti sul peso cuore e la rilevanza clinica del risultato è sconosciuta.

Il sistema renina - angiotensina -aldosterone gioca un ruolo critico nello sviluppo del rene in utero. Renina - angiotensina - aldosterone blocco sistema ha dimostrato di portare allo sviluppo renale anormale in molto giovani mouse. Somministrazione di farmaci che agiscono direttamente sul sistema renina - angiotensina -aldosterone possono alterare lo sviluppo renale normale. Pertanto , bambini di età inferiore a 1 anno non devono dovrebbero ricevere CandesarTan Teva Italia (vedere paragrafo 4.3).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais pregelatinizzato
Povidone K-30
Carmellosa calcica
Cellulosa microcristallina (E460)
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Poloxamer 188
Ossido di ferro rosso (E172)

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 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/alluminio/PVC – PVC/PVAC/alluminio/OPA.
Formati delle confezioni: Blister da 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1 **dose unitaria** (confezione ospedaliera), 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 e 300 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.

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

040161010 "8 Mg Compresse" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161022 "8 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161034 "8 Mg Compresse" 15 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161046 "8 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161059 "8 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161061 "8 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161073 "8 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161085 "8 Mg Compresse" 50x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa -
Confezione Ospedaliera
040161097 "8 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161109 "8 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161111 "8 Mg Compresse" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161123 "8 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161135 "8 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161147 "8 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161150 "8 Mg Compresse" 250 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161162 "8 Mg Compresse" 300 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161174 "16 Mg Compresse" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161186 "16 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161198 "16 Mg Compresse" 15 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161200 "16 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161212 "16 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161224 "16 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161236 "16 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161248 "16 Mg Compresse" 50x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa -
Confezione Ospedaliera
040161251 "16 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161263 "16 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161275 "16 Mg Compresse" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161287 "16 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161299 "16 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161301 "16 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161313 "16 Mg Compresse" 250 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161325 "16 Mg Compresse" 300 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161337 "32 Mg Compresse" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161349 "32 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161352 "32 Mg Compresse" 15 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161364 "32 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161376 "32 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161388 "32 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161390 "32 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161402 "32 Mg Compresse" 50x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
-Confezione Ospedaliera
040161414 "32 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161426 "32 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161438 "32 Mg Compresse" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161440 "32 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161453 "32 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161465 "32 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161477 "32 Mg Compresse" 250 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa
040161489 "32 Mg Compresse" 300 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Pvc/Pvac/Al/Opa

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 Luglio 2013

17 Luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco