

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan ratiopharm 4 mg compresse  
Candesartan ratiopharm 8 mg compresse  
Candesartan ratiopharm 16 mg compresse  
Candesartan ratiopharm 32 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Candesartan ratiopharm contiene 4 mg di candesartan cilexetil.  
Ogni compressa di Candesartan ratiopharm contiene 8 mg di candesartan cilexetil.  
Ogni compressa di Candesartan ratiopharm contiene 16 mg di candesartan cilexetil.  
Ogni compressa di Candesartan ratiopharm contiene 32 mg di candesartan cilexetil.

Ogni compressa contiene 133.80 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa contiene 129.80 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa contiene 121.80 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa contiene 243.60 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Candesartan ratiopharm 4 mg compresse si presenta in compresse di colore bianco, biconvesse, con una linea di frattura su un lato e la stampa C4 sullo stesso lato.

Candesartan ratiopharm 8 mg compresse si presenta in compresse di colore bianco, biconvesse, con una linea di frattura su un lato e la stampa C8 sullo stesso lato.

Candesartan ratiopharm 16 mg compresse si presenta in compresse di colore bianco, biconvesse, con una linea di frattura su un lato e la stampa C16 sullo stesso lato.

Candesartan ratiopharm 32 mg compresse si presenta in compresse di colore bianco, biconvesse, con una linea di frattura su un lato e la stampa C32 sullo stesso lato.

Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Candesartan ratiopharm è indicato per

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Dosaggio nell'ipertensione

La dose iniziale raccomandata e la dose abituale di mantenimento di Candesartan ratiopharm è di 8 mg una volta al giorno. La maggior parte dell'effetto antipertensivo si ottiene entro 4 settimane. In alcuni pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata fino a 16 mg una volta al giorno e fino ad un massimo di 32 mg una volta al giorno. La terapia deve essere adattata in base alla risposta pressoria. Candesartan ratiopharm può anche essere somministrato con altri agenti antipertensivi.

L'aggiunta di idroclorotiazide ha mostrato un effetto anti-ipertensivo aggiuntivo con varie dosi di Candesartan ratiopharm.

#### *Popolazione anziana*

Nessun aggiustamento iniziale 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 può considerare una dose iniziale di 4 mg (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti con alterata funzionalità renale*

Nei pazienti con alterata funzionalità renale la dose iniziale è di 4 mg, inclusi i pazienti in emodialisi.

La dose deve essere titolata in base alla risposta. L'esperienza nei pazienti con insufficienza renale molto grave o allo stadio terminale ( $Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min}$ ) è limitata (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti con alterata funzionalità epatica*

Si raccomanda una dose iniziale di 4 mg una volta al giorno in pazienti con alterata funzionalità epatica di grado lieve e moderato. La dose può essere adattata in base alla risposta. Candesartan ratiopharm è controindicato in pazienti con alterata funzionalità epatica grave e/o colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Pazienti di razza nera*

L'effetto antipertensivo di candesartan è meno evidente nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di razza non nera. Pertanto, un incremento dei dosaggi di Candesartan ratiopharm e l'aggiunta di una terapia concomitante possono essere più frequentemente necessari per il controllo della pressione arteriosa nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di razza non nera (vedere paragrafo 5.1).

### Dosaggio nello Scompenso Cardiaco

La dose usuale iniziale raccomandata di Candesartan ratiopharm è 4 mg una volta al giorno. La titolazione fino alla dose target di 32 mg una volta al giorno (dose massima) o fino alla dose più elevata tollerata è effettuata raddoppiando la dose ad intervalli di almeno 2 settimane (vedere paragrafo 4.4). La valutazione di pazienti con scompenso cardiaco deve sempre prevedere il monitoraggio della funzione renale, inclusa la creatininemia e la potassiemia.

Candesartan ratiopharm può essere somministrato con altri trattamenti per lo scompenso cardiaco, inclusi gli ACEinibitori, i beta-bloccanti, i diuretici e i digitalici o una combinazione di questi medicinali. La combinazione di un ACE inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio (es spironolattone) e Candesartan ratiopharm non è raccomandata e deve essere considerata solo dopo attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

#### *Popolazioni speciali di pazienti*

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

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Candesartan ratiopharm nei bambini dalla nascita ai 18 anni non sono state accertate nel trattamento dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco. Non ci sono dati disponibili.

### Metodo di somministrazione

Uso orale

Candesartan ratiopharm deve essere somministrato una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità a candesartan cilexetil o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave insufficienza epatica e/o colestasi.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Compromissione della funzionalità renale

Come con altri agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, è possibile prevedere modifiche della funzione renale in pazienti suscettibili trattati con Candesartan ratiopharm.

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

La valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco deve includere accertamenti periodici della funzione renale, in particolare nei pazienti anziani di età uguale o superiore a 75 anni, e nei pazienti con alterata funzionalità renale. Durante la titolazione della dose di Candesartan ratiopharm, si raccomanda di monitorare le concentrazioni sieriche di creatinina e potassio. Gli studi clinici nello scompenso cardiaco non hanno incluso pazienti con concentrazioni sieriche di creatinina  $>$  di  $265 \mu\text{mol/l}$  ( $>$  3 mg/dl).

### Terapia concomitante con ACE-inibitori nello scompenso cardiaco

Il rischio di reazioni avverse, in particolare alterata funzionalità renale e iperpotassiemia, può aumentare quando Candesartan ratiopharm è somministrato in combinazione con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sottoposti a questo trattamento devono essere regolarmente e attentamente monitorati.

### Emodialisi

Durante la dialisi la pressione arteriosa può essere particolarmente sensibile al blocco del recettore  $AT_1$  come risultato del ridotto volume plasmatico e dell'attivazione del sistema renina-angiotensinaaldosterone. Pertanto Candesartan ratiopharm deve essere attentamente dosato attraverso il monitoraggio della pressione arteriosa nei pazienti in emodialisi.

### Stenosi dell'arteria renale

Prodotti 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.

### Trapianto renale

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

#### Ipotensione

Durante il trattamento con Candesartan ratiopharm può verificarsi ipotensione in pazienti con scompenso cardiaco.

Ciò si può verificare anche in pazienti ipertesi con deplezione del volume intravascolare come per esempio quelli che assumono diuretici a dosi elevate. Si deve usare cautela quando si inizia la terapia e si deve cercare di correggere l'ipovolemia.

#### Anestesia ed 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.

#### 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 prodotti medicinali antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto l'uso di Candesartan ratiopharm non è raccomandato in questa popolazione.

#### Iperpotassiemia

L'uso concomitante di Candesartan ratiopharm con diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio sostituiti del sale contenenti potassio o altri prodotti medicinali che possono aumentare la potassiemia (come l'eparina) può causare l'aumento sierico di potassio in pazienti ipertesi. Il monitoraggio dei livelli sierici di potassio deve essere effettuato laddove appropriato.

In pazienti con scompenso cardiaco trattati con Candesartan ratiopharm, si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio. La combinazione di un ACE inibitore, di un diuretico risparmiatore di potassio (es spironolattone) e di Candesartan ratiopharm non è raccomandata e deve essere considerata solo dopo attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi.

#### Aspetti Generali

In pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono in modo predominante dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o con malattia renale di base compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri prodotti medicinali 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 di AIIRA. Come con altri farmaci antipertensivi, l'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia ischemica cerebrovascolare può comportare l'insorgenza di infarto miocardico o di ictus.

L'effetto antipertensivo di candesartan può essere potenziato da altri medicinali con proprietà ipotensive, se prescritti come antipertensivi o per altre indicazioni.

Candesartan ratiopharm contiene lattosio tra gli eccipienti, e i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

#### 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 antipertensivi 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 interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I composti che sono stati sperimentati negli studi di farmacocinetica clinica includono idroclorotiazide, warfarin, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipina ed enalapril. Non sono state identificate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti con altri prodotti medicinali.

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, di supplementi di potassio, di sostituti del sale contenenti potassio o di altri prodotti medicinali (es eparina) può aumentare la potassiemia. Se appropriato, può essere preso in considerazione il monitoraggio della potassiemia (vedere paragrafo 4.4).

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

Quando gli AIIRA sono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (per es. inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e FANS non selettivi), si può verificare 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 del potassio sierico, specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa 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 da allora in poi periodicamente.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### *Gravidanza*

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 ntagonisti 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 antipertensivi 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 AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre 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 AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

#### *Allattamento*

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di Candesartan ratiopharm durante l'allattamento, Candesartan ratiopharm non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *Trattamento dell'ipertensione*

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

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

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 ( $< 1/10.000$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione respiratoria
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperpotassiemia, iposodiemia
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Capogiri/vertigini, cefalea
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	Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

### Esami di laboratorio

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

### Trattamento dello scompenso cardiaco

Il profilo di tollerabilità di Candesartan ratiopharm osservato nei pazienti con scompenso cardiaco è stato coerente con la farmacologia del farmaco e lo stato di salute dei pazienti. Nel programma clinico CHARM, che ha confrontato Candesartan ratiopharm a dosaggi fino a 32 mg (n = 3.803) con placebo (n=3.796), il 21,0% del gruppo trattato con candesartan cilexetil ed il 16,1% del gruppo trattato con placebo ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state iperpotassiemia, ipotensione, alterata funzionalità renale.

Questi eventi sono stati più comuni nei pazienti di età superiore ai 70 anni, diabetici o soggetti che avevano ricevuto altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare un ACE inibitore e/o spironolattone.

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi,
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune Molto raro	Iperpotassiemia Iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Capogiro, cefalea
Patologie dell'occhio	Raro	Transitorio appannamento della vista
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
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	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Comune	Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili

### Esami diagnostici

Iperpotassiemia ed alterata funzionalità renale sono comuni in pazienti trattati con Candesartan ratiopharm per l'indicazione relativa allo scompenso cardiaco. Si raccomanda un periodico monitoraggio delle concentrazioni sieriche di creatinina e di potassio (vedere paragrafo 4.4).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

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

### Trattamento

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco-terapeutica :

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

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione, scompenso cardiaco 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 drosalino e la stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo1 (AT<sub>1</sub>).

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco per uso orale. E' rapidamente convertito in sostanza attiva, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è un AIIIRA selettivo per i recettori AT<sub>1</sub>, con stretta affinità di legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività agonista.

Candesartan non inibisce l'ACE, che converte l'angiotensina I in angiotensina II e degrada la bradichinina. Non c'è alcun effetto sull'ACE e nessun potenziamento della bradichinina o della sostanza P. Negli studi clinici controllati che hanno confrontato candesartan con gli ACE-inibitori, l'incidenza della tosse è stata più bassa nei pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione del sistema cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori (AT<sub>1</sub>) dell'angiotensina II si manifesta con aumenti dose correlati dei livelli plasmatici della renina, dei livelli di angiotensina I e angiotensina II, e con un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

### Ipertensione

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

Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil , generalmente l'inizio dell'effetto antipertensivo si manifesta entro 2 ore. A seguito di trattamento continuo la riduzione massima della

pressione arteriosa con qualsiasi dosaggio 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 piccolo effetto addizionale. 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 causa una riduzione efficace ed 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 1.268 pazienti con ipertensione da lieve a moderata. La riduzione del valore di 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 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 all'idroclorotiazide, si ha una riduzione dei valori pressori di tipo additivo. Un aumento dell'effetto anti-ipertensivo viene anche osservato quando candesartan cilexetil è usato in combinazione con amlodipina o felodipina.

I prodotti medicinali che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone hanno un effetto antipertensivo meno pronunciato in pazienti di razza nera (popolazione con livelli solitamente bassi di renina) rispetto a pazienti di razza non nera. Questo si verifica anche nel caso di candesartan. In uno studio clinico in aperto su 5.156 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 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%, 95% CI 15-42%). Attualmente non ci sono dati sull'effetto di candesartan sulla progressione a nefropatia diabetica. Gli effetti di candesartan cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg), una volta al giorno, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan cilexetil o placebo con altri trattamenti antipertensivi aggiuntivi secondo necessità. La pressione 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 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 1000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, 95% CI da 0,75 a 1,06,  $p = 0,19$ ).

### Scopenso cardiaco

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

Questo programma di studi, controllati verso placebo, in doppio-cieco in pazienti con scompenso cardiaco cronico (CHF) di classe funzionale NYHA da II a IV consisteva di tre studi separati: CHARM-alternative (n=2.028) in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS)  $\leq 40\%$  non trattati con ACE-inibitori a causa di intolleranza (principalmente dovuta a tosse, 72%), CHARMadded (n=2.548) in pazienti con FEVS  $\leq 40\%$  e trattati con un ACE-inibitore, e CHARM-preserved (n=3.023) in pazienti con FEVS  $> 40\%$ . I pazienti che seguivano una terapia di base ottimale per lo scompenso cardiaco (CHF) sono stati randomizzati a placebo o candesartan cilexetil (titolato da 4 mg o 8 mg una volta al giorno fino a 32 mg

una volta al giorno o alla dose tollerata più elevata, dose media 24 mg) e seguiti per una mediana di 37,7 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento il 63% dei pazienti che assumevano ancora candesartan cilexetil (89%) erano arrivati alla dose target di 32 mg.

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

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

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

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

La mortalità per tutte le cause non è stata statisticamente significativa quando esaminata separatamente per ciascuno dei tre studi CHARM. Tuttavia la mortalità per tutte le cause è stata valutata anche in popolazioni raggruppate, negli studi CHARM-alternative e CHARM-added, HR 0,88, (95% CI: da 0,79 a 0,98,  $p = 0,018$ ) e in tutti e tre gli studi, HR 0,91 (95% CI: da 0,83 a 1,00,  $p = 0,55$ ).

Gli effetti benefici di candesartan sono stati consistenti, indipendentemente da età, sesso e terapie concomitanti. Candesartan è stato efficace anche in pazienti che assumevano sia beta-bloccanti che ACE-inibitori allo stesso tempo, e il beneficio è stato ottenuto sia che i pazienti assumessero o meno ACE-inibitori alla dose target raccomandata dalle linee guida di trattamento. In pazienti con CHF e ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra, FEVS < 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.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

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 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 al picco ( $C_{max}$ ) sono raggiunti in 3-4 ore dall'assunzione. 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) 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 di dati *in vitro*, non ci si aspetta che si manifesti nessuna interazione *in vivo* con i farmaci il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. L'emivita terminale è di circa 9 ore. Non si osserva accumulo a seguito di dosi ripetute.

La clearance totale plasmatica di candesartan è circa 0,37 ml/min/kg, con una clearance renale di circa 0,19 ml/min/kg. L'escrezione renale avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di 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) 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 Ratacand nei pazienti giovani e anziani (vedere paragrafo 4.2).

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

### **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 scimmie. Candesartan ha causato una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di 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. E' stato considerato che queste modificazioni possano essere state causate dall'azione farmacologica di candesartan. Con dosi terapeutiche di candesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza.

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

I dati di mutagenesi *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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Idrossipropilcellulosa  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato  
Trietilcitrate

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC-PVDC/Al  
Confezioni: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse, 3 89079 Ulm Germania

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

" 4 mg compresse " 7 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041017/M  
" 4 mg compresse " 14 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041029/M  
" 4 mg compresse " 28 compresse in blster PVC/PVDC/Al - AIC 041041031/M  
" 4 mg compresse " 30 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041043/M  
" 4 mg compresse " 56 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041056/M  
" 4 mg compresse " 70 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041068/M  
" 4 mg compresse " 90 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041070/M  
" 4 mg compresse " 98 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041082/M  
" 8 mg compresse " 7 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041094/M  
" 8 mg compresse " 14 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041106/M  
" 8 mg compresse " 28 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041118/M  
" 8 mg compresse " 30 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041120/M  
" 8 mg compresse " 56 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041132/M  
" 8 mg compresse " 70 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041144/M  
" 8 mg compresse " 90 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041157/M  
" 8 mg compresse " 98 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041169/M

" 16 mg compresse " 7 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041171/M  
" 16 mg compresse " 14 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041183/M  
" 16 mg compresse " 28 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041195/M  
" 16 mg compresse " 30 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041207/M  
" 16 mg compresse " 56 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041219/M  
" 16 mg compresse " 70 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041221/M  
" 16 mg compresse " 90 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041233/M  
" 16 mg compresse " 98 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041245/M

" 32 mg compresse " 7 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041258/M  
" 32 mg compresse " 14 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041260/M  
" 32 mg compresse " 28 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041272/M  
" 32 mg compresse " 30 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041284/M  
" 32 mg compresse " 56 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041296/M  
" 32 mg compresse " 70 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041308/M  
" 32 mg compresse " 90 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041310/M  
" 32 mg compresse " 98 compresse in blster PVC/PVDC/Al – AIC 041041322/M

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**