

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CANDESARTAN EG 4 mg compresse  
CANDESARTAN EG 8 mg compresse  
CANDESARTAN EG 16 mg compresse  
CANDESARTAN EG 32 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 4 mg di candesartan cilexetil.  
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 effetto noto:

Ogni compressa contiene 133,80 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa contiene fino a 0,36 mg di sodio  
Ogni compressa contiene 129,80 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa contiene fino a 0,36 mg di sodio  
Ogni compressa contiene 121,80 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa contiene fino a 0,36 mg di sodio  
Ogni compressa contiene 243,60 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa contiene fino a 0,73 mg di sodio

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

CANDESARTAN EG 4 mg compresse si presenta in forma di compresse di colore bianco, biconvesse, con linea di incisione su di un lato e con C4 impresso sullo stesso lato.

CANDESARTAN EG 8 mg compresse si presenta in forma di compresse di colore bianco, biconvesse, con linea di incisione su di un lato e con C8 impresso sullo stesso lato.

CANDESARTAN EG 16 mg compresse si presenta in forma di compresse di colore bianco, biconvesse, con linea di incisione su di un lato e con C16 impresso sullo stesso lato.

CANDESARTAN EG 32 mg compresse si presenta in forma di compresse di colore bianco, biconvesse, con linea di incisione su di un lato e con C32 impresso sullo stesso lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

CANDESARTAN EG è indicato per:

- Il trattamento dell'ipertensione primaria negli adulti.
- Il trattamento dell'ipertensione in bambini ed adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni.
- Il trattamento di pazienti adulti con insufficienza cardiaca e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ ) quando gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) 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).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia nell'ipertensione

La dose iniziale raccomandata e la dose abituale di mantenimento è di 8 mg di CANDESARTAN EG una volta al giorno.

Il massimo effetto antipertensivo si ottiene entro 4 settimane dall'inizio del trattamento. In alcuni pazienti, in cui non viene raggiunto un adeguato controllo dei valori pressori, il dosaggio può essere aumentato 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 EG può anche essere somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). L'aggiunta di idroclorotiazide ha mostrato un effetto antipertensivo additivo con diversi dosaggi di CANDESARTAN EG.

#### *Popolazione anziana*

Nessun aggiustamento della dose iniziale è necessario nei pazienti anziani.

#### *Pazienti con deplezione del volume intravascolare*

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

#### *Pazienti con compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione della funzione 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 creatinina <15 ml/min) è limitata (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Si raccomanda una dose iniziale di 4 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione della funzione epatica di grado lieve e moderato. La dose deve essere adattata in base alla risposta. CANDESARTAN EG è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica e/o colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Pazienti di etnia nera*

L'effetto antipertensivo di candesartan è minore nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti non neri. Pertanto, un utilizzo di CANDESARTAN EG a dosaggi più elevati e l'aggiunta di una terapia concomitante possono essere più frequentemente necessari, per il controllo della pressione arteriosa nei pazienti di etnia nera rispetto a quelli non neri (vedere paragrafo 5.1).

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Bambini e adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni:*

La dose iniziale raccomandata è 4 mg una volta al giorno

- pazienti di peso inferiore ai 50 kg: nei pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 8 mg una volta al giorno.
- pazienti di peso maggiore o uguale a 50 kg: nei pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata fino a 8 mg una volta al giorno e successivamente a 16 mg una volta al giorno se necessario (vedere paragrafo 5.1).

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

La maggior parte dell'effetto antipertensivo viene raggiunta entro 4 settimane.

Per bambini con possibile deplezione del volume intravascolare (per esempio pazienti trattati con diuretici, in particolare quelli con funzione renale compromessa), il trattamento con CANDESARTAN EG deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e con una dose iniziale inferiore rispetto alla dose iniziale generalmente utilizzata come sopra descritto (vedere paragrafo 4.4).

Candesartan non è stato studiato in bambini con velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti pediatrici di etnia nera*

L'effetto antipertensivo di candesartan è meno pronunciato nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti non-neri (vedere paragrafo 5.1).

#### *Bambini di età compresa tra 1 e 6 anni*

La sicurezza e l'efficacia in bambini di età compresa tra 1 e 6 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1 ma non possono essere fornite raccomandazioni riguardo la posologia.

CANDESARTAN EG è controindicato nei bambini di età inferiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.3).

#### Posologia nello scompenso cardiaco

La dose usuale iniziale raccomandata di CANDESARTAN EG 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 insufficienza cardiaca deve sempre prevedere un esame della funzione renale, incluso il monitoraggio della creatinina e del potassio sierici. CANDESARTAN EG può essere somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca, tra cui ACE-inibitori, betabloccanti, diuretici e digitalici o un'associazione di questi medicinali. CANDESARTAN EG 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 (es. spironolattone) e CANDESARTAN EG non è raccomandata e deve essere presa in considerazione soltanto dopo aver valutato con attenzione i potenziali rischi e benefici (vedere i paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

#### *Popolazioni speciali di pazienti*

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

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di candesartan nei bambini di età compresa da 0 a 18 anni non sono state stabilite per il trattamento dell'insufficienza cardiaca. Non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Per via orale.

CANDESARTAN EG deve essere assunto una volta al giorno, con o senza cibo.

La biodisponibilità del candesartan non viene influenzata dal cibo.

### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità al candesartan cilexetil o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione della funzione epatica e/o colestasi.
- Bambini di età inferiore a 1 anno (vedere paragrafo 5.3).
- L'uso concomitante di CANDESARTAN EG con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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

#### Compromissione della funzione 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 EG.

Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina quando CANDESARTAN EG viene usato in pazienti ipertesi con alterata funzione renale. L'esperienza nei pazienti con insufficienza renale molto grave o allo stadio terminale (Cl creatinina <15 ml/min) è limitata. In questi pazienti CANDESARTAN EG deve essere attentamente titolato attraverso il monitoraggio della pressione sanguigna.

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 funzione renale. Durante la titolazione della dose di CANDESARTAN EG si raccomanda di monitorare le concentrazioni sieriche di creatinina e di potassio. Gli studi clinici nello scompenso cardiaco non hanno incluso pazienti con concentrazioni sieriche di creatinina > 265 μmol/l (> 3 mg/dl).

Uso in pazienti pediatriche, inclusi quelli con funzione renale compromessa

Candesartan non è stato studiato in bambini con velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.2).

#### 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.

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

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare quando candesartan viene assunto in associazione con un ACE-inibitore.

Anche 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 funzione 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 sanguigna può essere particolarmente sensibile al blocco del recettore AT<sub>1</sub>, come risultato del ridotto volume plasmatico e dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto CANDESARTAN EG deve essere accuratamente dosato attraverso il monitoraggio della pressione sanguigna nei pazienti emodializzati.

#### Stenosi dell'arteria renale

Altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, come per esempio 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 in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

#### Ipotensione

Durante il trattamento con CANDESARTAN EG 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 essere cauti quando si inizia la terapia e si deve cercare di correggere l'ipovolemia.

Nei bambini con possibile deplezione del volume intravascolare (per esempio pazienti trattati con diuretici, in particolare quelli con funzione renale compromessa), il trattamento con candesartan deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e deve essere considerata una dose iniziale inferiore (vedere paragrafo 4.2).

#### 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 della valvola aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

Come con altri vasodilatatori si raccomanda particolare cautela in pazienti con stenosi aortica o mitralica emodinamicamente rilevante, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

#### Iperaldosteronismo primario

Pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono generalmente ai prodotti medicinali antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto l'uso di CANDESARTAN EG non è raccomandato in questa popolazione.

### Iperpotassiemia

L'uso concomitante di CANDESARTAN EG con diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o di altri medicinali che possono aumentare la potassiemia (come eparina, co-trimoxazolo noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo), può causare l'aumento sierico di potassio in pazienti ipertesi. I livelli di potassio devono essere controllati appropriatamente.

In pazienti con scompenso cardiaco trattati con CANDESARTAN EG si può verificare iperpotassiemia. Si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio. L'associazione di un ACE-inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio (ad es. spironolattone) e CANDESARTAN EG non è raccomandato e deve essere preso in considerazione solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

### Aspetti generali

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri medicinali che influenzano questo sistema è stato associato a ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. La possibilità di simili effetti non può essere esclusa con l'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

L'effetto antipertensivo di candesartan può essere potenziato da altri medicinali con proprietà di riduzione della pressione arteriosa, siano essi stati prescritti come antipertensivi o per altre indicazioni.

### Gravidanza

La terapia con AIIRA non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a un trattamento antipertensivo alternativo, 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 accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Nelle pazienti fertili la possibilità di gravidanza deve essere valutata su basi regolari. Si devono fornire appropriate informazioni e/o intraprendere adeguate azioni per prevenire il rischio di esposizione durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

CANDESARTAN EG contiene lattosio e sodio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

I composti che sono stati sperimentati negli studi di farmacocinetica sull'uomo includono idroclorotiazide, warfarin, digossina, contraccettivi orali (come etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipina ed enalapril. Non sono state identificate interazioni clinicamente rilevanti con questi farmaci.

L'uso concomitante con diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o di altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (come l'eparina), può causare un aumento dei livelli di potassio. I livelli di potassio devono essere controllati appropriatamente (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 antagonisti del recettore dell'angiotensina II. L'uso concomitante di candesartan e litio non è raccomandato. Nel caso l'uso della combinazione risultasse necessario, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

L'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (come gli inibitori selettivi della COX-2, l'acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e i FANS non selettivi) può causare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di AIIRA e FANS può portare a un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta e aumento 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.

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 funzione 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 su pazienti adulti.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

L'uso di AIIRA durante il primo trimestre di gravidanza non è raccomandato (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 lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a un trattamento antipertensivo alternativo, 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 accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II durante il secondo e il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione 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 dati riguardanti l'uso di CANDESARTAN EG durante l'allattamento, l'uso di CANDESARTAN EG non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento a neonati e prematuri.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti di candesartan sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Si tenga comunque presente che si possono verificare occasionalmente vertigini o affaticamento durante il trattamento con CANDESARTAN EG.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

##### Trattamento dell'ipertensione

Negli studi clinici controllati gli eventi avversi sono stati lievi e transitori. 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, sono state riportate con candesartan cilexetil le seguenti reazioni avverse basate sull'incidenza di eventi avversi con candesartan cilexetil almeno dell'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo. Secondo questa definizione, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state capogiri / vertigini, mal di testa e infezioni respiratorie.

La tabella seguente presenta le reazioni avverse osservate nell'ambito di studi clinici e durante l'esperienza post-marketing.

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 ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni delle vie respiratorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperpotassiemia, iposodiemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri/vertigini, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
	Non nota	Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, alterata funzione epatica o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, rash cutaneo, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Ridotta funzione 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 cilexetil sui parametri di laboratorio routinari. Come per altri inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state osservate lievi diminuzioni dell'emoglobina. Di solito non si richiede alcun monitoraggio routinario degli esami di laboratorio nei pazienti trattati con CANDESARTAN EG. Comunque, in pazienti con alterata funzione renale, si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza di candesartan cilexetil è stata monitorata in 255 bambini e adolescenti ipertesi di età compresa tra i 6 e i 18 anni, in uno studio clinico di efficacia di 4 settimane e in uno studio open label di 1 anno (vedere paragrafo 5.1). In quasi tutte le classi dei differenti sistemi e organi, la frequenza delle reazioni avverse nei bambini è compresa nell'intervallo comune/non comune. Anche se la natura e la gravità delle reazioni avverse sono simili a quelle negli adulti (vedere la tabella sopra), la frequenza di tutte le reazioni avverse è più alta nei bambini e negli adolescenti in particolare in:

- Mal di testa, vertigini, infezioni del tratto respiratorio superiore, sono "molto comune" ( $\geq 1/10$ ) nei bambini e "comune" ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) negli adulti.
- Tosse è "molto comune" ( $> 1/10$ ) nei bambini e "molto raro" ( $< 1/10.000$ ) negli adulti.
- Rash è "comune" ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) nei bambini e "molto raro" ( $< 1/10.000$ ) negli adulti.
- Iperpotassiemia, iponatriemia e alterata funzionalità epatica sono "non comune" ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) nei bambini e "molto raro" ( $< 1/10.000$ ) negli adulti.
- Aritmia sinusale, rinofaringite, piressia sono "comune" ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e dolori orofaringei sono "molto comune" ( $\geq 1/10$ ) nei bambini; ma non sono stati riportati negli adulti. Tuttavia queste patologie sono temporanee e molto diffuse nell'infanzia.

Il profilo di sicurezza complessivo per candesartan cilexetil nei pazienti pediatrici non si differenzia significativamente dal profilo di sicurezza negli adulti.

### Trattamento dello scompenso cardiaco

Il profilo di tollerabilità di candesartan cilexetil osservato nei pazienti adulti 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 cilexetil a dosaggi fino a 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), il 21% 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 segnalate con maggiore frequenza sono state iperpotassiemia, ipotensione e compromissione della funzione renale. Questi eventi si sono verificati più comunemente in pazienti con oltre 70 anni di età, nei diabetici, o nei soggetti in trattamento con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare, un ACE-inibitore e/o spironolattone.

La tabella seguente presenta le reazioni avverse osservate nell'ambito di studi clinici e durante l'esperienza post-marketing.

<b>Classificazione per sistema organico</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperpotassiemia
	Molto raro	Iposodiemia
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Capogiri, cefalea
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Molto raro	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
	Non nota	Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, alterata funzione epatica o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, eruzioni cutanee, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Comune	Ridotta funzione renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

### Esami di laboratorio

Iperpotassiemia e insufficienza renale si manifestano frequentemente nei pazienti che ricevono candesartan cilexetil per trattare lo scompenso cardiaco. Si raccomanda un controllo periodico della creatinina e del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9. Sovradosaggio**

### Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, le manifestazioni principali da sovradosaggio dovrebbero essere l'ipotensione sintomatica e le vertigini. Nelle segnalazioni individuali di sovradosaggio (fino a 672 mg di candesartan cilexetil) nel paziente adulto, 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. 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 farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, non associati, codice ATC: C09CA06.

#### Meccanismo d'azione

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 idrosalino e stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo 1 (AT<sub>1</sub>).

#### Effetti farmacodinamici

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco per uso orale. È rapidamente convertito in sostanza attiva, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II, 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 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 un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### ***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 nella frequenza cardiaca. Non si sono osservati gravi o esagerati effetti di ipotensione da prima dose o effetti "rebound" dopo la sospensione del trattamento.

Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil, generalmente l'inizio dell'effetto antipertensivo insorge entro 2 ore. A seguito di trattamento prolungato, 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 aggiuntivo. 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 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 10,0/8,7 mmHg con losartan potassico 100 mg somministrato una volta al giorno (differenze 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. Si osserva un aumento dell'effetto antiipertensivo anche quando candesartan cilexetil viene associato ad amlodipina o felodipina.

I prodotti medicinali che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone hanno un effetto antipertensivo meno pronunciato in pazienti di etnia nera (popolazione con livelli solitamente bassi di renina) rispetto a pazienti non neri. 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 etnia nera rispetto a quelli di etnia 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 sul tasso di filtrazione glomerulare, né lo incrementa, riducendo nel contempo la resistenza vascolare renale e la frazione di filtrazione. In uno studio clinico a tre 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 95%, 15-42%). Attualmente non ci sono dati sull'effetto di candesartan sulla progressione a nefropatia diabetica.

Gli effetti di candesartan cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg), una volta al giorno, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan cilexetil o placebo con altri trattamenti antipertensivi aggiuntivi secondo necessità. La pressione sanguigna è stata ridotta da 166/90 a 145/80 mmHg nel gruppo trattato con candesartan e da 167/90 a 149/82 mmHg nel gruppo di controllo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'endpoint primario, eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1.000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs. 30,0 eventi per 1.000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, intervallo di confidenza al 95% da 0,75 a 1,06,  $p=0,19$ ).

#### **Popolazione pediatrica - ipertensione**

L'effetto antipertensivo di candesartan è stato valutato in bambini con ipertensione di età compresa tra uno e 6 anni e tra 6 e 17 anni in due studi randomizzati, multicentrici in doppio cieco, con variazioni di dosaggio ogni 4 settimane.

Nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, 93 pazienti, il 74% dei quali presentava una patologia renale, sono stati randomizzati per ricevere una dose orale di sospensione 0,05, 0,20, 0,40 mg/kg di candesartan cilexetil una volta al giorno. Il principale metodo di analisi era la valutazione della diminuzione della pressione sistolica (SBP) in funzione della dose. SBP e la pressione sanguigna diastolica (DBP) diminuivano da 6.0/5.2 fino a 12.0/11.1 mmHg rispetto al basale nelle tre dosi di candesartan cilexetil. Tuttavia, poiché non c'era un gruppo trattato con placebo, la reale rilevanza dell'effetto sulla pressione arteriosa rimane incerta, il che rende difficile una valutazione conclusiva sul rapporto rischio/beneficio in questo gruppo di età.

Nei bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni, 240 pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo o dosi basse, medie o alte di candesartan cilexetil in rapporto 1:2:2:2. Per i bambini con peso inferiore ai 50 kg, le dosi di candesartan cilexetil erano 2, 8 o 16 mg una volta al giorno. Per i bambini con peso maggiore di 50 kg, le dosi di candesartan cilexetil erano 4, 16 o 32 mg una volta al giorno. Candesartan alle dosi aggregate riduceva SiSBP di 10.22 mmHg ( $P < 0.0001$ ) e SiDBP ( $P=0.0029$ ) di 6.56 mmHg rispetto al basale. Nel gruppo placebo, c'era anche una riduzione di 3.667 mmHg in SiSBP ( $p=0.0074$ ) e 1.80 mmHg per SiDBP ( $p=0.0992$ ) rispetto al basale. Nonostante il notevole effetto placebo, tutte le dosi individuali di candesartan (e tutte le dosi complessivamente) erano significativamente superiori al placebo. La risposta massima nella riduzione della pressione arteriosa nei bambini al di sopra e al di sotto dei 50 kg è stata raggiunta alle dosi di 8 mg e 16 mg rispettivamente e l'effetto poi arrivava al plateau. Dei pazienti arruolati nello studio, il 47% erano pazienti di etnia nera e il 29% erano donne: l'età media  $\pm$  SD era 12.9  $\pm$  2.6 anni.

Nei bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni è emersa una tendenza ad un effetto minore sulla pressione sanguigna nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti non neri.

#### **Insufficienza cardiaca**

Il trattamento con candesartan cilexetil riduce la mortalità, riduce l'ospedalizzazione dovuta a scompenso cardiaco 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 programma di studio controllato 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 LVEF  $\leq 40\%$  non trattati con ACE-inibitori a causa di intolleranza (principalmente dovuta a tosse, 72%), CHARM-added ( $n=2.548$ ) in pazienti con LVEF  $\leq 40\%$  e trattati con un ACE-inibitore, e CHARM-preserved ( $n=3.023$ ) in pazienti con LVEF  $> 40\%$ . I pazienti che seguivano una terapia di base ottimale per 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'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF 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% dei pazienti in trattamento 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 in un paziente la morte per eventi cardiovascolari o l'ospedalizzazione per il trattamento dello scompenso cardiaco. L'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per CHF è stato a sua volta significativamente ridotto con candesartan (HR 0,80, intervallo di confidenza al 95% da 0,70 a 0,92,  $p = 0,001$ ). 36,6% dei pazienti in trattamento con candesartan (intervallo di confidenza al 95%: da 33,7 a 39,7) e 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 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'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF 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,  $p = 0,011$ ). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 15%. Il 37,9% dei pazienti in trattamento 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 in un paziente la morte per eventi cardiovascolari o l'ospedalizzazione per il trattamento dello scompenso cardiaco. L'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per CHF è stato a sua volta 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 in trattamento 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 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'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF (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 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.

Nei pazienti con CHF 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.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta 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 della compressa. Le concentrazioni sieriche di candesartan aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi nel range terapeutico. Nessuna differenza nella farmacocinetica di candesartan è stata osservata nei due sessi. L'area sotto la curva (AUC) del candesartan non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa.

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

La biodisponibilità del candesartan non viene 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. Gli studi di interazione disponibili non indicano alcun effetto su CYP2C9 e CYP3A4. Sulla base di dati *in vitro*, non si prevede alcuna interazione *in vivo* con farmaci il cui metabolismo dipende da isoenzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450. 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 di candesartan 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 ritrova 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 somministrazione di una stessa dose di candesartan 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 50% e 70%, ma il  $t_{1/2}$  non è stato

alterato rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I corrispondenti cambiamenti in pazienti con insufficienza renale di grado severo, sono stati invece rispettivamente di circa il 50% e 110%. Il  $t_{1/2}$  terminale di candesartan è stato approssimativamente raddoppiato in pazienti con insufficienza renale di grado severo. La AUC di candesartan nei pazienti in emodialisi è stata simile a quella dei pazienti con alterata funzione renale di grado severo.

Nell'ambito di due studi che hanno coinvolto pazienti con lieve o moderata insufficienza epatica, è stato osservato un aumento dell'AUC media di candesartan di circa il 20% in uno studio e 80% nell'altro studio (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati sui pazienti con grave compromissione epatica.

#### *Popolazione pediatrica*

Le proprietà farmacocinetiche di candesartan sono state valutate in bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 6 anni e tra 6 e 17 anni in due studi di farmacocinetica a singola dose.

Nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, 10 bambini con peso compreso tra 10 a 25 kg hanno ricevuto una singola dose di sospensione orale di 0,2 mg/kg. Non c'era correlazione tra  $C_{max}$  e AUC con l'età o il peso. Non sono stati raccolti dati sulla clearance; quindi la possibilità di una correlazione tra la clearance e il peso/età in questa popolazione non è nota.

Nei bambini con età compresa tra i 6 e i 17 anni, 22 bambini hanno ricevuto una compressa da 16 mg in dose singola. Non c'era correlazione tra  $C_{max}$  e AUC con l'età. Tuttavia il peso sembra essere correlato significativamente con  $C_{max}$  ( $p=0,012$ ) e AUC ( $p=0,011$ ). Non sono stati raccolti dati sulla clearance, quindi la possibilità di una correlazione tra la clearance e il peso/età in questa popolazione non è nota.

I bambini di età superiore ai 6 anni mostravano un'esposizione al farmaco simile a quella degli adulti alla stessa dose.

La farmacocinetica di candesartan cilexetil non è stata studiata in pazienti pediatriche di età inferiore ad 1 anno.

### **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 urea e creatinina) sono stati indotti da candesartan e possono essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. È stato considerato che queste modificazioni possano essere state causate dall'azione farmacologica di candesartan. Con dosi terapeutiche di candesartan nell'uomo, la suddetta iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza.

Negli studi preclinici in ratti normotesi neonati e giovani, candesartan ha causato una riduzione del peso corporeo e del peso del cuore. Come negli animali adulti, questi effetti sono considerati il risultato dell'azione farmacologica di candesartan. Alla dose più bassa di 10 mg/kg l'esposizione a candesartan è risultata tra 12 e 78 volte i livelli trovati nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni che hanno ricevuto candesartan cilexetil alla dose di 0,2 mg/kg e tra 7 e 54 volte i livelli trovati nei bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni che hanno ricevuto candesartan cilexetil alla dose di 16 mg. Dal momento che in questi studi non si è evidenziato alcun effetto riscontrabile, il margine di sicurezza per gli effetti sul peso del cuore e la rilevanza clinica del risultato non è nota.

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

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

Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone gioca un ruolo critico nello sviluppo dei reni *nell'utero*. È stato dimostrato che il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone porta ad uno sviluppo anomalo dei reni in topi molto giovani. La somministrazione di farmaci che agiscono direttamente sul sistema renina-

angiotensina-aldosterone può alterare lo sviluppo regolare dei reni. Pertanto i bambini di età inferiore ad 1 anno non devono ricevere CANDESARTAN EG (vedere paragrafo 4.3).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Lattosio monidrato  
Amido di mais  
Idrossipropilcellulosa  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato  
Trietil-Citrato

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Blister in PVC-PVDC/Alu.

Confezioni

4 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 compresse.  
8 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182, 196 compresse.  
16 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182, 196 compresse.  
32 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182, 196 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**

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

CANDESARTAN EG 4 mg compresse, 7 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376017
CANDESARTAN EG 4 mg compresse, 10 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376029
CANDESARTAN EG 4 mg compresse, 14 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376031
CANDESARTAN EG 4 mg compresse, 28 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376043
CANDESARTAN EG 4 mg compresse, 30 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376056
CANDESARTAN EG 4 mg compresse, 50 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376068
CANDESARTAN EG 4 mg compresse, 56 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376070
CANDESARTAN EG 4 mg compresse, 90 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376082
CANDESARTAN EG 4 mg compresse, 98 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376094
CANDESARTAN EG 4 mg compresse, 100 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376106
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 7 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376118
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 10 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376120
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 14 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376132
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 28 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376144
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 30 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376157

CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 50 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376169
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 56 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376171
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 90 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376183
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 98 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376195
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 100 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376207
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 112 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376219
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 126 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376221
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 140 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376233
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 154 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376245
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 168 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376258
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 182 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376260
CANDESARTAN EG 8 mg compresse, 196 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376272
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 7 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376284
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 10 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376296
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 14 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376308
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 28 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376310
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 30 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376322
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 50 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376334
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 56 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376346
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 90 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376359
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 98 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376361
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 100 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376373
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 112 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376385
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 126 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376397
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 140 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376409
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 154 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376411
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 168 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376423
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 182 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376435
CANDESARTAN EG 16 mg compresse, 196 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376447
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 7 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376450
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 10 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376462
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 14 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376474
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 28 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376486
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 30 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376498
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 50 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376500
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 56 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376512
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 90 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376524
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 98 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376536
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 100 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376548
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 112 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376551
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 126 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376563
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 140 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376575
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 154 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376587
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 168 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376599
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 182 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376601
CANDESARTAN EG 32 mg compresse, 196 cpr in blister Pvc-Pvdc/Al	AIC n. 041376613

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 Aprile 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO