

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 8 mg/12,5 mg (16 mg/12,5 mg) compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 8 mg/12,5 mg (16 mg/12,5 mg) contiene 8 mg (16 mg) di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 117,30 mg (109,30 mg) di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 8 mg/12,5 mg (16 mg/12,5 mg) compresse si presenta in forma di compresse di colore bianco, biconvesse, con linea di incisione su di un lato e con CH8 (CH16) impresso sullo stesso lato.

La linea di frattura serve a favorire la rottura per una più facile deglutizione del prodotto e non per dividere la compressa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG è indicato per:

- il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti adulti la cui pressione non possa essere controllata in modo ottimale con la monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG equivale a una compressa una volta al giorno.

È raccomandata la titolazione della dose con i singoli componenti (candesartan cilexetil e idroclorotiazide). Se opportuno da un punto di vista clinico, si può considerare di passare direttamente dal trattamento in monoterapia a quello con CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG. È raccomandata una titolazione della dose di candesartan cilexetil quando si cambia dalla monoterapia con idroclorotiazide. CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non viene controllata in modo ottimale con candesartan cilexetil o idroclorotiazide in monoterapia o con CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG a dosaggio più basso (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Il massimo effetto antipertensivo si ottiene di norma entro 4 settimane dall'inizio del trattamento.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Pazienti con deplezione del volume intravascolare

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

Pazienti con compromissione renale

In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30- 80 ml/min/1.73 m² di superficie corporea (BSA)) è raccomandato un incremento progressivo della dose.

CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG è controindicato in pazienti con insufficienza renale grave (Clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m² di superficie corporea) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione epatica

È raccomandato l'incremento progressivo della dose di candesartan cilexetil nei pazienti con malattia epatica cronica da lieve a moderata.

CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG è controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave e/o colestasi (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG nei bambini di età compresa tra la nascita e i 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG può essere preso con o senza cibo.

La biodisponibilità del candesartan non viene influenzata dal cibo.

Non sono emerse interazioni clinicamente rilevanti tra idroclorotiazide e cibo.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ai principi attivi sulfonamide-derivati. L'idroclorotiazide è un principio attivo sulfonamide-derivato.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min/1.73 m² BSA).
- Grave compromissione della funzionalità epatica e/o colestasi.
- Ipopotassiemia ed ipercalcemia refrattarie.
- Gotta.
- L'uso concomitante di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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.

Insufficienza 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 E IDROCLOROTIAZIDE EG (vedere paragrafo 4.3).

Trapianto renale

L'evidenza clinica in merito all'uso di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG in pazienti che hanno subito un trapianto renale è limitata.

Stenosi dell'arteria renale

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

Deplezione del volume intravascolare

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

Anestesia e interventi chirurgici

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

Compromissione della funzione epatica

I tiazidici devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza epatica o epatopatia progressiva, poiché minime alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico possono causare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG in pazienti con insufficienza epatica.

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

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Non si raccomanda quindi l'impiego di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG in questo gruppo di pazienti.

Squilibrio elettrolitico

Effettuare, ad intervalli appropriati, una determinazione periodica degli elettroliti sierici. I tiazidici, incluso idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluidi o di elettroliti (ipercalcemia, ipopotassiemia, iposodiemia, ipomagnesiemia e alcalosi ipocloremica).

I diuretici tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e possono causare aumenti intermittenti e lievi delle concentrazioni sieriche di calcio. Una rilevante ipercalcemia può essere la prova di un iperparatiroidismo nascosto. I tiazidici devono essere sospesi prima di effettuare le prove di funzionalità paratiroidea.

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

Il trattamento con candesartan cilexetil può causare iperpotassiemia, soprattutto in presenza di insufficienza cardiaca e/o compromissione della funzionalità renale. L'uso concomitante di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG e ACE inibitori, aliskiren, diuretici risparmiatori di potassio, di supplementi di potassio, di sostituti del sale o altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina sodica, co-trimoxazolo noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo) può portare ad aumenti della potassiemia. I livelli di potassio devono essere controllati appropriatamente.

È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può indurre ipomagnesiemia.

Effetti metabolici ed endocrini

Il trattamento con un diuretico tiazidico può ridurre la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidici. Aumenti nei livelli di colesterolo e dei trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici. Alle dosi contenute in CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG sono stati riportati effetti minimi. I diuretici tiazidici aumentano l'uricemia e possono causare gotta in pazienti predisposti.

Fotosensibilità

Durante l'uso di diuretici tiazidici sono stati segnalati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Interrompere il trattamento alla comparsa di una reazione di fotosensibilità. Se la ri-somministrazione del trattamento è essenziale, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o alle radiazioni UVA.

Aspetti generali

In pazienti il cui tono vasale e la funzione renale dipendono in modo predominante dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o con nefropatia di base compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che agiscono su questo sistema, inclusi gli AIIRA, è stato associato a ipotensione acuta, aumento dell'azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare aterosclerotica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Reazioni di ipersensibilità a idroclorotiazide possono manifestarsi indipendentemente dal fatto che i pazienti abbiano o meno un'anamnesi di allergia o di asma bronchiale, ma sono più probabili in questi pazienti.

Esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico è stata riportata con l'uso di diuretici tiazidici.

L'effetto antipertensivo di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG può essere potenziato da altri antiipertensivi.

Gravidanza

La terapia con AIIRA non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad 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).

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

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

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

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

L'effetto potassio depletore di idroclorotiazide potrebbe essere potenziato da altri farmaci associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina sodica G, derivati dell'acido salicilico, steroidi, ACTH).

L'uso concomitante di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG e diuretici risparmiatori di potassio, di supplementi di potassio, di sostituti del sale o altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina sodica, co-trimoxazolo noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo) può portare ad aumenti della potassiemia. I livelli di potassio devono essere controllati appropriatamente (vedere paragrafo 4.4).

Ipototassiemia e ipomagnesiemia indotte da diuretici predispongono a potenziali effetti cardiotossici dei glicosidi digitalici e degli antiaritmici. Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli di potassiemia quando CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG viene somministrato contemporaneamente a tali farmaci come pure con i seguenti farmaci che possono indurre torsioni di punta:

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

- Alcuni antipsicotici (es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulphiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- Altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina ev, alofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina ev).

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e reazioni tossiche sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE-inibitori o idroclorotiazide. Un effetto simile può verificarsi anche con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Non è raccomandato l'uso di candesartan ed idroclorotiazide con il litio. Nel caso l'uso della combinazione risultasse necessario, è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

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

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di AIIIRA e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento del potassio sierico, specialmente in pazienti con scarsa funzionalità renale pre-esistente. 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. L'effetto diuretico, natriuretico e antipertensivo di idroclorotiazide è attenuato dai farmaci anti-infiammatori non steroidei.

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

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

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

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

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

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

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

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

Il trattamento con un diuretico tiazidico può ridurre la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale correlata alla idroclorotiazide.

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

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

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

Il trattamento concomitante con baclofene, amifostina, antidepressivi triciclici o neurolettici può portare ad un potenziamento dell'effetto antipertensivo e può indurre ipotensione.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIRA):

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 e 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 ad 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 ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità 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 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).

Idroclorotiazide:

I dati sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza e soprattutto durante il primo trimestre sono limitati. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti sul feto e sul neonato quali ittero, disturbi del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato per l'edema gestazionale, ipertensione gestazionale o pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico nel corso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza ad eccezione di rare situazioni dove nessun trattamento può essere preso in considerazione.

Allattamento

Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIRA):

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG durante l'allattamento, l'uso di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE 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 di neonati o prematuri.

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide è escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici in dosi elevate che provocano una diuresi intensa possono inibire la produzione di latte. L'uso di CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG durante l'allattamento non è raccomandato.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza durante il trattamento con CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG.

4.8. Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con candesartan cilexetil/idroclorotiazide le reazioni avverse sono state lievi e transitorie. La sospensione del trattamento dovuta ad eventi avversi è stata simile con candesartan cilexetil/idroclorotiazide (2.3-3.3%) e placebo (2.7-4.3%).

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

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate con candesartan cilexetil in studi clinici e nell'esperienza post-marketing. Da un'analisi complessiva dei dati ottenuti da studi clinici su pazienti ipertesi, 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.

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
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, eruzioni cutanee, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4).

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, depressione del midollo osseo, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperglicemia, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (inclusa iponatriemia e ipopotassiemia)
Disturbi psichiatrici	Raro	Disturbi del sonno, depressione, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Comune	Lieve senso di stordimento, vertigini
	Raro	Parestesia
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata transitoria
	Non nota	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione posturale
	Raro	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Anoressia, perdita di appetito, irritazione gastrica, diarrea, stipsi
	Raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero (ittero colestatico intraepatico)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash, orticaria, reazioni di fotosensibilità
	Raro	Necrolisi epidermica tossica
	Non nota	Lupus eritematoso sistemico Lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Glicosuria
	Raro	Disfunzione renale e nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Debolezza
	Raro	Febbre
Esami diagnostici	Comune	Aumento di colesterolo e trigliceridi
	Raro	Aumenti di azotemia e creatinina sierica

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Trattamento

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con CANDESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG. In caso di sovradosaggio si consiglia, comunque, di intraprendere le seguenti misure.

Quando indicato, si dovrebbe considerare l'eventualità di indurre il vomito o di effettuare una lavanda gastrica. Se dovesse insorgere ipotensione sintomatica, si deve istituire un trattamento sintomatico e monitorare le funzioni vitali. Il paziente deve essere posto in posizione supina con le gambe sollevate. Se questo non fosse sufficiente, il volume plasmatico deve essere incrementato tramite infusione di soluzione salina isotonica. Gli elettroliti sierici e l'equilibrio acido-base devono essere monitorati e corretti, se necessario. Medicinali simpaticomimetici possono essere somministrati nel caso in cui le misure summenzionate fossero insufficienti.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, codice ATC: C09DA06

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti di candesartan cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg), una volta al giorno, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan o placebo con altri trattamenti 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).

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

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

Candesartan e idroclorotiazide hanno effetti antiipertensivi additivi.

Nei pazienti ipertesi, Candesartan/Idroclorotiazide causa una riduzione dose dipendente e di lunga durata della pressione arteriosa senza aumenti riflessi della 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/Idroclorotiazide, l'inizio dell'effetto antiipertensivo insorge generalmente entro 2 ore. A seguito di trattamento prolungato, la riduzione massima della pressione arteriosa si ottiene generalmente entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Candesartan/Idroclorotiazide, 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. In uno studio randomizzato, in doppio-cieco, Candesartan/Idroclorotiazide 16 mg/12,5 mg somministrato una volta al giorno, ha ridotto in modo significativamente maggiore la pressione arteriosa ed ha controllato un maggior numero di pazienti rispetto all'associazione losartan/idroclorotiazide 50 mg/12,5 mg una volta al giorno.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento e distribuzione

Candesartan cilexetil

A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 40% dopo somministrazione di una soluzione orale di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse confrontata con la soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. Il picco medio di concentrazione sierica (C_{max}) è raggiunto in 3-4 ore dall'assunzione della compressa. Le concentrazioni sieriche di candesartan aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi nel range

terapeutico. 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 di candesartan è 0,1 l/kg.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale con una biodisponibilità assoluta approssimativamente del 70%. La somministrazione concomitante di cibo incrementa l'assorbimento di circa il 15%. La biodisponibilità può diminuire in pazienti con insufficienza cardiaca ed edema pronunciato.

Il legame alle proteine plasmatiche di idroclorotiazide è pari a circa 60%. Il volume apparente di distribuzione è circa 0,8 l/kg.

Biotrasformazione ed eliminazione

Candesartan cilexetil

Candesartan viene eliminato quasi interamente immodificato per via urinaria e biliare e solo in misura minore attraverso il metabolismo epatico (CYP2C9). Gli studi di interazione disponibili non indicano alcun effetto su CYP2C9 e CYP3A4. Sulla base di dati *in vitro*, non 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 ($t_{1/2}$) di candesartan è di circa 9 ore. Non si osserva accumulo a seguito di dosi ripetute. L'emivita di candesartan rimane immodificata (approssimativamente 9 ore) dopo somministrazione di candesartan cilexetil in combinazione con idroclorotiazide. Nessun accumulo addizionale di candesartan si manifesta dopo somministrazioni ripetute della combinazione rispetto alla monoterapia.

La clearance totale plasmatica di candesartan è circa 0,37 ml/min/kg, con una clearance renale di circa 0,19 ml/min/kg. L'escrezione renale 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.

Idroclorotiazide

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

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Candesartan cilexetil

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 dose di Candesartan/Idroclorotiazide 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 una funzionalità 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 farmacocinetica nei pazienti in emodialisi è stata simile a quella dei pazienti con alterata funzionalità 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 vi è esperienza con pazienti con grave compromissione epatica.

Idroclorotiazide

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non si sono osservati effetti tossici nuovi qualitativi con la combinazione rispetto a quelli osservati con i singoli componenti. In studi preclinici di sicurezza, candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri eritrocitari a dosi elevate nei topi, ratti, cani e scimmie, causando una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come rigenerazione, dilatazione e basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono stati indotti da candesartan e potrebbero essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. L'aggiunta di idroclorotiazide potenzia la nefrotossicità di candesartan. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari.

Queste modificazioni possono essere considerate come conseguenti all'azione farmacologica di candesartan e di scarsa rilevanza clinica.

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

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

Non vi è alcuna evidenza di carcinogenicità con entrambi i composti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
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:

8 mg /12,5 mg 7, 10, 14, 28, 30, 56, 98, 100 compresse

(16 mg/12,5 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

AIC n.041379013 - 8 mg/12,5 mg compresse, 7 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379025 - 8 mg/12,5 mg compresse, 10 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379037 - 8 mg/12,5 mg compresse, 14 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379049 - 8 mg/12,5 mg compresse, 28 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379052 - 8 mg/12,5 mg compresse, 30 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379064 - 8 mg/12,5 mg compresse, 56 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379076 - 8 mg/12,5 mg compresse, 98 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379088 - 8 mg/12,5 mg compresse, 100 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379090 - 16 mg/12,5 mg compresse, 7 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379102 - 16 mg/12,5 mg compresse, 10 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379114 - 16 mg/12,5 mg compresse, 14 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379126 - 16 mg/12,5 mg compresse, 28 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379138 - 16 mg/12,5 mg compresse, 30 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379140 - 16 mg/12,5 mg compresse, 50 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379153 - 16 mg/12,5 mg compresse, 56 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379165 - 16 mg/12,5 mg compresse, 90 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379177 - 16 mg/12,5 mg compresse, 98 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379189 - 16 mg/12,5 mg compresse, 100 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379191 - 16 mg/12,5 mg compresse, 112 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379203 - 16 mg/12,5 mg compresse, 126 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379215 - 16 mg/12,5 mg compresse, 140 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379227 - 16 mg/12,5 mg compresse, 154 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379239 - 16 mg/12,5 mg compresse, 168 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379241 - 16 mg/12,5 mg compresse, 182 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al
AIC n.041379254 - 16 mg/12,5 mg compresse, 196 compresse in blister Pvc-Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

9 Maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO