RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Karbis 4 mg compresse
Karbis 8 mg compresse
Karbis 16 mg compresse
Karbis 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:

	compresse 4 mg	compresse 8 mg	compresse 16 mg	compresse 32 mg
lattosio monoidrato	94,050 mg	90,035 mg	82,020 mg	164,040 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
4 mg: compresse bianche, rotonde, biconvesse, con linea di incisione su un lato.
8 mg: compresse di colore bianco-rosato, rotonde, biconvesse, con linea di incisione su un lato.
16 mg: compresse leggermente rosa, rotonde, biconvesse, con linea di incisione su un lato.
32 mg: compresse leggermente rosa, rotonde, biconvesse, con linea di incisione su un lato.

La linea di incisione sulla compressa serve solo per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.
Trattamento dei pazienti adulti con insufficienza cardiaca e compromissione della funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤ 40%) in aggiunta alla terapia con inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE) o quando gli ACE-inibitori non siano tollerati (vedere paragrafo. 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio nell'ipertensione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

un effetto anti-ipertensivo aggiuntivo con varie dosi di Karbis.

Popolazione anziana
Nessun aggiustamento iniziale del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

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

Pazienti con compromissione renale
Nei pazienti con compromissione 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 compromissione 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 epatica di grado da lieve a moderato. La dose può essere adattata in base alla risposta. Karbis è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave e/o colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

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

Dosaggio nell'Insufficienza Cardiaca

La dose abituale iniziale raccomandata di Karbis 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 il monitoraggio della funzione renale, inclusa la creatininemia e la potassiemia. Karbis può essere somministrato con altri trattamenti per l'insufficienza cardiaca, inclusi gli ACEinibitori, i beta-bloccanti, i diuretici e i digitalici o una combinazione di questi medicinali. La combinazione di un ACE inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio (es. spironolattone) e Karbis non è raccomandata e deve essere considerata solo dopo attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Popolazioni speciali di pazienti
Nessun aggiustamento iniziale del dosaggio è necessario nei pazienti anziani o nei pazienti con deplezione del volume intravascolare, compromissione renale o compromissione epatica da lieve a moderata.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Karbis nei bambini dalla nascita ai 18 anni non sono state accertate nel trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca. Non ci sono dati disponibili.

Metodo di somministrazione

Uso orale
Karbis deve essere somministrato una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

4.3 Controindicazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
Grave compromissione epatica e/o colestasi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale
Come con altri agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, è possibile prevedere modifiche della funzione renale in pazienti suscettibili trattati con Karbis.
Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina, quando Karbis viene usato in pazienti ipertesi con compromissione renale. L'esperienza è limitata nei pazienti con compromissione renale molto grave o allo stadio terminale ($Cl_{creatinina}$ < 15 ml/min). In questi pazienti Karbis deve essere attentamente titolato attraverso il monitoraggio della pressione arteriosa.
La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve includere accertamenti periodici della funzione renale, in particolare nei pazienti anziani di età uguale o superiore a 75 anni, e nei pazienti con alterata funzionalità renale. Durante la titolazione della dose di Karbis, si raccomanda di monitorare le concentrazioni sieriche di creatinina e potassio. Gli studi clinici nell'insufficienza cardiaca non hanno incluso pazienti con concentrazioni sieriche di creatinina > di 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Terapia concomitante con ACE-inibitori nell'insufficienza cardiaca
Il rischio di reazioni avverse, in particolare alterata funzionalità renale e iperpotassiemia, può aumentare quando Karbis è usato in combinazione con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sottoposti a questo trattamento devono essere regolarmente e attentamente monitorati.

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

Stenosi dell'arteria renale
Medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, inclusi gli antagonisti dei recettori dell'Angiotensina II (AIIRA), 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 la somministrazione di Karbis in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

Ipotensione
Durante il trattamento con Karbis può verificarsi ipotensione in pazienti con insufficienza cardiaca. 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 prestare cautela quando si inizia la terapia e si deve cercare di correggere l'ipovolemia.

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

Stenosi aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Iperaldosteronismo primario
Pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono generalmente a medicinali antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto l'uso di Karbis non è raccomandato.

Iperpotassiemia
L'uso concomitante di Karbis con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare la potassiemia (come l'eparina) può causare l'aumento sierico di potassio in pazienti ipertesi. Il monitoraggio dei livelli sierici di potassio deve essere effettuato laddove appropriato.
In pazienti con insufficienza cardiaca trattati con Karbis, si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio. Non è raccomandata la combinazione di un ACE inibitore, di un diuretico risparmiatore di potassio (es. spironolattone) e di Karbis e deve essere considerata solo dopo attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi.

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

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

Gravidanza
La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. 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 di interazione

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

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

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità sono stati segnalati durante la

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

somministrazione concomitante di litio con ACE-inibitori. Un effetto simile può verificarsi con gli AIIRA. Non è raccomandato l'uso di candesartan con il litio. Se la combinazione risulta necessaria, è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Quando gli AIIRA sono somministrati simultaneamente con farmaci antiinflammatori non steroidei (FANS) (per es. inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (> 3g/die) e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitate di AIIRA e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico, specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante e da allora in poi periodicamente.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di farmaci. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Karbis durante l'allattamento, Karbis non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Trattamento dell'ipertensione

Negli studi clinici controllati gli effetti indesiderati sono stati lievi e transitorie. L'incidenza totale degli effetti indesiderati non ha mostrato alcuna correlazione con la dose o l'età. La sospensione del trattamento dovuta ad effetti indesiderati 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, i seguenti effetti indesiderati con candesartan cilexetil sono stati definiti sulla base dell'incidenza degli effetti indesiderati con candesartan cilexetil almeno dell'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo. Sulla base di questa definizione, gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono stati capogiro/vertigini, cefalea e infezioni respiratorie.

La tabella sottostante presenta gli effetti indesiderati segnalati da studi clinici e dall'esperienza postmarketing.

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

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione respiratoria
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperpotassiemia, iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro/vertigini, cefalea
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, eruzione cutanea, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Dolore alla schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali ed urinarie	Molto raro	Compromissione 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 è necessario alcun monitoraggio routinario degli esami di laboratorio nei pazienti trattati con candesartan cilexetil. Tuttavia, in pazienti con compromissione renale, si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca

Il profilo degli effetti indesiderati di candesartan cilexetil osservato nei pazienti con insufficienza cardiaca 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 21,0% del gruppo trattato con candesartan cilexetil ed il 16,1% del gruppo trattato con placebo ha interrotto il trattamento a

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

causa di effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono stati iperpotassiemia, ipotensione e compromissione renale. Questi effetti sono stati più comuni nei pazienti di età superiore ai 70 anni, diabetici o soggetti che avevano ricevuto altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare un ACE inibitore e/o spironolattone.

La tabella sottostante presenta gli effetti indesiderati segnalati da studi clinici e dall'esperienza postmarketing.

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune Molto raro	Iperpotassiemia Iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Capogiro, cefalea
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento dei livelli degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, eruzione cutanea, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Comune	Compromissione renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

Esami di laboratorio
Iperpotassiemia e compromissione renale sono comuni in pazienti trattati con Karbis per l'indicazione relativa all'insufficienza cardiaca. Si raccomanda un periodico monitoraggio delle concentrazioni sieriche di creatinina e di potassio (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Gestione

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 è 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 non sono sufficienti. Candesartan non viene rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Categoria farmaco-terapeutica: Antagonisti dell'Angiotensina II, non associati, codice ATC: C09CA06

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione, nell'insufficienza cardiaca e in altre patologie 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 la stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo1 (AT1).

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 AIIRA selettivo per i recettori AT1, con stretta affinità di legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività agonista.

Candesartan non inibisce l'ACE, che converte l'angiotensina I in angiotensina II e degrada la bradichinina. Non c'è alcun effetto sull'ACE e nessun potenziamento della bradichinina o della sostanza P. Negli studi clinici controllati che hanno confrontato candesartan con gli ACE-inibitori, l'incidenza della tosse è stata più bassa nei pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione del sistema cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori (AT1) dell'angiotensina II si manifesta con aumenti dose correlati dei livelli plasmatici della renina, dei livelli di angiotensina I e angiotensina II, e con un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Ipertensione

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

Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil, generalmente l'inizio dell'effetto antipertensivo si manifesta entro 2 ore. A seguito di trattamento continuo la riduzione massima della pressione arteriosa con qualsiasi dosaggio si ottiene generalmente entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Secondo una meta-analisi, l'aumento della dose da 16 mg a 32 mg una volta al giorno ha avuto in media un piccolo effetto addizionale. Prendendo in considerazione la variabilità inter-individuale, in alcuni pazienti ci si può aspettare un effetto maggiore della media. Candesartan cilexetil somministrato una volta al giorno causa una riduzione efficace ed omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore con una piccola differenza nel rapporto valle/picco durante l'intervallo fra dosi. L'effetto antipertensivo e la tollerabilità di candesartan e losartan sono stati comparati in due studi clinici randomizzati in doppio cieco, su un totale di 1.268 pazienti con ipertensione da lieve a moderata. La riduzione del valore di valle della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) è stata di 13,1/10,5 mmHg con candesartan cilexetil 32 mg somministrato una volta al giorno e 10,0/8,7 mmHg con losartan potassico 100 mg somministrato una volta al giorno (differenza nella riduzione della pressione arteriosa 3,1/1,8 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).
Quando candesartan cilexetil viene associato all'idroclorotiazide, si ha una riduzione dei valori pressori di tipo additivo. Un aumento dell'effetto anti-ipertensivo viene anche osservato quando candesartan cilexetil è usato in combinazione con amlodipina o felodipina. I medicinali che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone hanno un effetto antipertensivo meno pronunciato in pazienti di razza nera (popolazione con livelli solitamente bassi di renina) rispetto a pazienti di razza non nera. Questo si verifica anche nel caso di candesartan. In uno studio clinico in aperto su 5.156 pazienti con ipertensione diastolica, la riduzione della pressione arteriosa durante il trattamento con candesartan è stata significativamente minore nei pazienti di razza nera, rispetto a quelli di razza non nera (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

Candesartan incrementa il flusso sanguigno renale e non ha alcun effetto né incrementa il tasso di filtrazione glomerulare, riducendo nel contempo la resistenza vascolare renale e la frazione di filtrazione. In uno studio

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

clinico a 3 mesi in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e microalbuminuria, il trattamento antipertensivo con candesartan cilexetil ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina (rapporto albumina/creatinina, media 30%, 95% CI 15-42%). Attualmente non ci sono dati sull'effetto di candesartan sulla progressione a nefropatia diabetica.

Gli effetti di candesartan cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg), una volta al giorno, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan cilexetil o placebo con altri trattamenti antipertensivi aggiuntivi secondo necessità. La pressione arteriosa è stata ridotta da 166/90 a 145/80 mmHg nel gruppo trattato con candesartan, e da 167/90 a 149/82 mmHg nel gruppo di controllo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'end-point primario, eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, 95% CI da 0,75 a 1,06, p=0,19).

Insufficienza cardiaca

Il trattamento con candesartan cilexetil riduce la mortalità, riduce l'ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca e migliora la sintomatologia in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra come dimostrato nello studio Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM). Questo programma di studi, controllati verso placebo, in doppio-cieco in pazienti con insufficienza cardiaca cronica (CHF) di classe funzionale NYHA da II a IV consisteva di tre studi separati: CHARM-alternative (n=2.028) in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ≤ 40% non trattati con ACE-inibitori a causa di intolleranza (principalmente dovuta a tosse, 72%), CHARM-added (n=2.548) in pazienti con FEVS ≤ 40% e trattati con un ACE-inibitore, e CHARM-preserved (n=3.023) in pazienti con FEVS > 40%. I pazienti che seguivano una terapia di base ottimale per CHF sono stati randomizzati a placebo o candesartan cilexetil (titolato da 4 mg o 8 mg una volta al giorno fino a 32 mg una volta al giorno o alla dose tollerata più elevata, dose media 24 mg) e seguiti per una mediana di 37,7 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento il 63% dei pazienti che assumevano ancora candesartan cilexetil (89%) erano arrivati alla dose target di 32 mg.

Nello studio CHARM-alternative, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo (hazard ratio (HR) 0,77 (95% CI: da 0,67 a 0,89, p<0,001). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 23%. Dei pazienti trattati con candesartan, il 33,0% (95% CI: da 30,1 a 36,0) e dei pazienti trattati con placebo, il 40,0% (95% CI: da 37,0 a 43,1) hanno raggiunto questo endpoint, differenza assoluta 7,0% (95% CI: da 11,2 a 2,8). 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 dell'insufficienza cardiaca. L'end-point combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per CHF è stato anche significativamente ridotto con candesartan HR 0,80 (95% CI: da 0,70 a 0,92, p=0,001). Dei pazienti trattati con candesartan, il 36,6% (95% CI: da 33,7 a 39,7) e dei pazienti trattati con placebo, il 42,7% (95% CI: da 39,6 a 45,8) hanno raggiunto questo endpoint, differenza assoluta 6,0% (95% CI: da 10,3 a 1,8). Sia la mortalità che la morbilità (ospedalizzazione per CHF), entrambe componenti di questi end-point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA (p=0,008).
Nello studio CHARM-added, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo HR 0,85(95% CI: da 0,75 a 0.96, p=0.011). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 15%. Dei pazienti trattati con candesartan, il 37,9% (95% CI: da 35,2 a 40,6) e dei pazienti trattati con placebo, il 42,3% (95% CI: da 39,6 a 45,1) hanno raggiunto questo endpoint, differenza assoluta 4,4% (95% CI: da 8,2 a 0,6). 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'end-point combinato di mortalità per tutte le

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

cause o di prima ospedalizzazione per CHF è stato anche significativamente ridotto con candesartan HR 0,87, (95% CI: da 0,78 a 0,98, p=0,021). Dei pazienti trattati con candesartan, il 42,2% (95% CI: da 39,5 a 45,0) e dei pazienti trattati con placebo, il 46,1% (95% CI: da 43,4 a 48,9) hanno raggiunto questo endpoint, differenza assoluta 3,9% (95% CI: da 7,8 a 0,1). Sia la mortalità che la morbilità, entrambe componenti di questi end-point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA (p=0,020).
Nello studio CHARM-preserved non è stata ottenuta una riduzione statisticamente significativa dell'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF, HR 0,89, (95% CI: da 0,77 a 1,03, p=0,118).
La mortalità per tutte le cause non è stata statisticamente significativa quando esaminata separatamente per ciascuno dei tre studi CHARM. Tuttavia la mortalità per tutte le cause è stata valutata anche in popolazioni raggruppate, negli studi CHARM-alternative e CHARM-added, HR 0,88, (95% CI: da 0,79 a 0,98, p=0,018) e in tutti e tre gli studi, HR 0,91 (95% CI: da 0,83 a 1,00, p=0,55).
Gli effetti benefici di candesartan sono stati consistenti, indipendentemente da età, sesso e terapie concomitanti. Candesartan è stato efficace anche in pazienti che assumevano sia beta-bloccanti che ACE-inibitori allo stesso tempo, e il beneficio è stato ottenuto sia che i pazienti assumessero o meno ACE-inibitori alla dose target raccomandata dalle linee guida di trattamento.
In pazienti con CHF e ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra, FEVS< 40%), candesartan diminuisce la resistenza vascolare sistemica e la pressione capillare polmonare d'incuneamento, aumenta l'attività della renina plasmatica e la concentrazione dell'angiotensina II, e riduce i livelli di aldosterone.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta di candesartan è approssimativamente del 40% dopo somministrazione di una soluzione orale di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse confrontata con la stessa soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. La biodisponibilità assoluta stimata della compressa è quindi del 14%. I valori medi di concentrazione al picco (C_{max}) sono raggiunti in 3-4 ore dall'assunzione 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) non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa.
Candesartan è altamente legato alle proteine plasmatiche (più del 99%). Il volume apparente di distribuzione di candesartan è 0,1 l/kg.
La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

Biotrasformazione ed eliminazione

Candesartan è principalmente eliminato immodificato per via urinaria e biliare e solo in misura minore attraverso il metabolismo epatico (CYP2C9). Gli studi di interazione disponibili non indicano alcun effetto su CYP2C9 e CYP3A4. Sulla base di dati *in vitro*, non ci si aspetta che si manifesti alcuna interazione *in vivo* con i farmaci il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. L'emivita terminale di candesartan 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 C^{14}, circa il 26% della dose è escreta nelle urine come candesartan e il 7% come metabolita inattivo, mentre circa il 56% della dose si trova nelle feci come

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

candesartan e il 10% come metabolita inattivo.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Negli anziani (età superiore ai 65 anni) sia la Cmax che la AUC di candesartan risultano aumentate circa del 50% e 80% rispettivamente, in confronto ai soggetti giovani. Comunque, la risposta pressoria e l'incidenza di eventi avversi sono simili dopo la somministrazione di una stessa dose di candesartan cilexetil nei pazienti giovani e anziani (vedere paragrafo 4.2).
In pazienti con compromissione renale di grado da lieve a moderato, la Cmax e la AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e il 70%, ma il $t_{½}$ non è stato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. I corrispondenti cambiamenti in pazienti con compromissione renale grave sono stati invece di circa il 50% e il 110%. Il $t_{½}$ terminale di candesartan è stato approssimativamente raddoppiato in pazienti con compromissione renale grave. L'AUC di candesartan nei pazienti in emodialisi è stata simile a quella dei pazienti con compromissione renale grave.

In due studi, entrambi su pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, si è osservato un aumento nell'AUC media di candesartan di circa il 20% in uno studio e dell'80% nell'altro studio (vedere paragrafo 4.2). Non si ha esperienza in pazienti con compromissione epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stata osservata alcuna tossicità sistemica anomala o a livello degli organi bersaglio a dosi clinicamente rilevanti. In studi preclinici di sicurezza candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri eritrocitari a dosi elevate nei topi, ratti, cani e scimmie. Candesartan ha causato una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di azotemia e creatinina) sono stati indotti da candesartan e 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 possono essere state causate dall'azione farmacologica di candesartan. Con dosi terapeutiche di candesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza. È stata osservata fetotossicità nella gravidanza avanzata (vedere paragrafo 4.6).
I dati di mutagenesi *in vitro* ed *in vivo* indicano che candesartan non esercita attività mutagenica o clastogenica in condizioni di uso clinico. Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Dibutil sebacato
Sodio laurilsolfato
Idrossipropilcellulosa
Carmellosa calcica
Magnesio stearato
Ferro ossido rosso (E172) - *solo per le compresse da 8 mg, 16 mg e 32 mg*

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/Alluminio
Confezioni: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 compresse in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

"4mg compresse" 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994017/M (in base 10) 181KT1 (in base 32)
"4mg compresse" 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994029/M (in base 10) 181KTF (in base 32)
"4mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994031/M (in base 10) 181KTH (in base 32)
"4mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994043/M (in base 10) 181KTV (in base 32)
"4mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994056/M (in base 10) 181KU8 (in base 32)
"4mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994068/M (in base 10) 181KUN (in base 32)
"4mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994070/M (in base 10) 181KUQ (in base 32)
"4mg compresse" 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994082/M (in base 10) 181KV2 (in base 32)
"4mg compresse" 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994094/M (in base 10) 181KVG (in base 32)
"4mg compresse" 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994106/M (in base 10) 181KVU (in base 32)
"4mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994118/M (in base 10) 181KW6 (in base 32)
"4mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

041994120/M (in base 10) 181KW8 (in base 32)
“8mg compresse” 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994132/M (in base 10) 181KWN (in base 32)
“8mg compresse” 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994132/M (in base 10) 181KWN (in base 32)
“8mg compresse” 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994144/M (in base 10) 181KX0 (in base 32)
“8mg compresse” 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994157/M (in base 10) 181KXF (in base 32)
“8mg compresse” 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994169/M (in base 10) 181KXT (in base 32)
“8mg compresse” 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994171/M (in base 10) 181KXV (in base 32)
“8mg compresse” 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994183/M (in base 10) 181KY7 (in base 32)
“8mg compresse” 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994195/M (in base 10) 181Kym (in base 32)
“8mg compresse” 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994207/M (in base 10) 181Kyz (in base 32)
“8mg compresse” 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994219/M (in base 10) 181Kzc (in base 32)
“8mg compresse” 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994221/M (in base 10) 181KZF (in base 32)
“8mg compresse” 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994233/M (in base 10) 181KZT (in base 32)
“8mg compresse” 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994245/M (in base 10) 181L05 (in base 32)
“16mg compresse” 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994258/M (in base 10) 181L0L (in base 32)
“16mg compresse” 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994260/M (in base 10) 181L0N (in base 32)
“16mg compresse” 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994272/M (in base 10) 181L10 (in base 32)
“16mg compresse” 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994284/M (in base 10) 181L1D (in base 32)
“16mg compresse” 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994296/M (in base 10) 181L1S (in base 32)
“16mg compresse” 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994308/M (in base 10) 181L24 (in base 32)
“16mg compresse” 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994310/M (in base 10) 181L26 (in base 32)
“16mg compresse” 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994322/M (in base 10) 181L2L (in base 32)
“16mg compresse” 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994334/M (in base 10) 181L2Y (in base 32)
“16mg compresse” 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994346/M (in base 10) 181L3B (in base 32)
“16mg compresse” 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994359/M (in base 10) 181L3R (in base 32)
“16mg compresse” 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994361/M (in base 10) 181L3T (in base 32)
“32mg compresse” 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

041994373/M (in base 10) 181L45 (in base 32)
“32mg compresse” 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994385/M (in base 10) 181L4K (in base 32)
“32mg compresse” 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994397/M (in base 10) 181L4X (in base 32)
“32mg compresse” 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994409/M (in base 10) 181L59 (in base 32)
“32mg compresse” 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994411/M (in base 10) 181L5C (in base 32)
“32mg compresse” 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994423/M (in base 10) 181L5R (in base 32)
“32mg compresse” 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994435/M (in base 10) 181L63 (in base 32)
“32mg compresse” 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994447/M (in base 10) 181L6H (in base 32)
“32mg compresse” 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994450/M (in base 10) 181L6L (in base 32)
“32mg compresse” 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994462/M (in base 10) 181L6Y (in base 32)
“32mg compresse” 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994474/M (in base 10) 181L7B (in base 32)
“32mg compresse” 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041994486/M (in base 10) 181L7Q (in base 32)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

11/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).