

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 8 mg/12,5 mg compresse
Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 16 mg/12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 8 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg idroclorotiazide (HCTZ).
Ogni compressa contiene 16 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide (HCTZ).

Eccipienti con effetti noti:

91,1 mg lattosio monoidrato/compressa.

182,1 mg lattosio monoidrato/compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 8 mg/12,5 mg sono compresse bianche, ellittiche biconvesse, con una lunghezza di 9,6 mm e uno spessore di 3,3 mm, con inciso **CH** e **08** sullo stesso lato e presentano una linea di incisione su entrambi i lati.

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

Le compresse di Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 16 mg/12,5 mg sono compresse bianche, ellittiche biconvesse, con una lunghezza di 12,0 mm e uno spessore di 4,3 mm, con inciso **CH** e **16** sullo stesso lato e presentano una linea di incisione su entrambi i lati.

La linea di incisione sulla compressa serve 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

Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma è indicato per il:

- Trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti adulti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata dalla monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma è di una compressa una volta al giorno.

E' raccomandata la titolazione della dose con i componenti individuali (candesartan cilexetil e idroclorotiazide). Se clinicamente indicato, può essere considerato un passaggio diretto dalla monoterapia a Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma. La titolazione della dose di candesartan cilexetil è raccomandata quando si passa dalla monoterapia con idroclorotiazide. Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma deve essere somministrato in pazienti in cui la pressione sanguigna non è perfettamente controllata

con candesartan cilexetil o idroclorotiazide in monoterapia o Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma a dosi più basse.

L'efficacia antipertensiva maggiore viene ottenuta dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio iniziale.

Pazienti con deplezione del volume intravascolare

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

Compromissione renale

Si raccomanda la titolazione della dose in pazienti con compromissione renale da grado lieve a moderato (clearance renale di 30 – 80 ml/min/1.73 m² superficie corporea).

Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma non deve essere usato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m² di superficie corporea) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Si raccomanda la titolazione in pazienti con malattia epatica cronica da grado lieve a moderato .

Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica e/o colestasi (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma non sono state stabilite nei bambini appena nati e fino ai 18 anni di età. Non ci sono dati disponibili.

Metodo di somministrazione

Uso orale.

Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma può essere preso con o senza cibo.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

Non ci sono interazioni clinicamente significative tra l'idroclorotiazide e il cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o alle sostanze attive derivate della sulfonamide. L'idroclorotiazide è una sostanza attiva derivata della sulfonamide.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min/1.73 m² di superficie corporea).
- Compromissione epatica grave e/o colestasi.
- Ipotassiemia e ipercalcemia refrattarie alla terapia.
- Gotta.

L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante degli 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.

Compromissione renale

Come con altri agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, cambiamenti della funzionalità renale possono essere previsti in pazienti predisposti trattati con candesartan cilexetil/idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.3).

Trapianto renale

L'evidenza clinica circa l'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide in pazienti sottoposti a trapianto renale è limitata.

Stenosi dell'arteria renale

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

Deplezione di volume intravascolare

In pazienti con deplezione di volume intravascolare e/o deplezione di sodio, può verificarsi ipotensione sintomatica, come descritto per altri agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Per questa ragione, l'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide non è raccomandato fino a che questa condizione non venga corretta.

Anestesia ed interventi chirurgici

Durante l'anestesia e la chirurgia può verificarsi ipotensione in pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II dovuta al blocco del sistema renina-angiotensina. Molto raramente l'ipotensione può essere così grave da giustificare la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o di vasopressori.

Compromissione epatica

Le tiazidi vanno utilizzate con cautela nei pazienti con compromissione epatica o patologia epatica progressiva, dal momento che anche minimi modificazioni dell'equilibrio dei fluidi e dell'elettrolita può precipitare in coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con candesartan cilexetil/idroclorotiazide in pazienti con compromissione epatica.

Stenosi aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

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

Iperaldosteronismo primario

Pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono generalmente ai farmaci antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto l'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide non è raccomandato in questi pazienti.

Squilibrio elettrolitico

Gli elettroliti sierici devono essere controllati regolarmente e ad intervalli appropriati.

Le tiazidi, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio dei fluidi o elettrolitico (ipercalcemia, ipopotassiemia, iponatriemia, ipomagnesiemia e alcalosi ipocloremica).

I diuretici tiazidici possono ridurre l'eliminazione renale del calcio e possono determinare un lieve aumento dei livelli di calcio sierici. Un'ipercalcemia significativa può essere indice di un iperparatiroidismo latente. Le tiazidi vanno interrotte prima di controllare la funzionalità della paratiroide.

L'idroclorotiazide aumenta in maniera dose dipendente l'eliminazione del potassio per via renale, il che può causare ipopotassiemia. Questo effetto dell'idroclorotiazide sembra essere meno marcato in associazione con candesartan cilexetil. Il rischio di ipopotassiemia può essere aumentato in caso di cirrosi epatica, in pazienti in diuresi forzata, in caso di assunzione inadeguata di elettroliti e con l'uso concomitante di corticosteroidi o di ormone adrenocorticotropo (ACTH).

Il trattamento con candesartan cilexetil può causare iperpotassiemia soprattutto in presenza di insufficienza cardiaca e/o compromissione renale. L'uso concomitante di candesartan cilexetil/idroclorotiazide e ACE-inibitori, aliskiren, diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti del sale o altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio sierico (per es. sodio eparina) possono portare ad un aumento dei livelli di potassio sierico. Il monitoraggio del potassio deve essere effettuato come appropriato.

È stato mostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione renale del magnesio, il che può causare ipomagnesiemia.

Effetti metabolici ed endocrini

Il trattamento con diuretico tiazidico può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario aggiustare la dose di antidiabetici inclusa l'insulina. Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazide. Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati alla terapia con tiazide. Alla dose contenuta in candesartan cilexetil/idroclorotiazide sono stati osservati solo effetti minimi.

I diuretici tiazidici aumentano le concentrazioni di acido urico sierico e possono aggravare la gotta in pazienti predisposti.

Fotosensibilità

Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati riportati durante l'uso di diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se si manifesta una reazione di fotosensibilità è raccomandata l'interruzione del trattamento. Se è essenziale una risomministrazione del trattamento, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Aspetti generali

In pazienti il cui tono vascolare e la cui funzione renale dipendono in modo predominante dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca o con malattia renale sottostante compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che agiscono su questo sistema inclusi gli AIIRAs, è stato associato a ipotensione acuta, azotemia, oliguria o (raramente), insufficienza renale acuta. Come con tutti i farmaci antipertensivi, l'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare arteriosclerotica può comportare l'insorgenza di infarto del miocardio o di ictus.

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide in pazienti con o senza storia di allergia o asma bronchiale, ma sono più probabili in pazienti con anamnesi di questo tipo.

Durante il trattamento con diuretici tiazidici è stata riferita esacerbazione o ricorrenza di lupus eritematoso sistemico.

L'effetto antiipertensivo di candesartan cilexetil/idroclorotiazide può essere potenziato da altri antiipertensivi.

Gravidanza

Gli AIIRA non devono essere assunti durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con AIIRA non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza devono passare a trattamenti anti-ipertensivi alternativi che dispongono di un profilo di sicurezza appurato per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza è diagnosticata, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se del caso, va iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Eccipiente

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Negli studi clinici di farmacocinetica, i composti che sono stati investigati includono warfarin, digossina, contraccettivi orali (es. etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide e nifedipina. Non sono state identificate interazioni tra candesartan cilexetil e altri medicinali clinicamente significative.

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

L'uso concomitante di candesartan cilexetil/idroclorotiazide e diuretici risparmiatori di potassio, di supplementi di potassio o sali sostituiti di potassio o di altri farmaci che possono aumentare i livelli di potassio (come la sodio eparina) può causare l'aumento di potassio sierico. Il monitoraggio del potassio deve essere effettuato come appropriato (vedere paragrafo 4.4).

L'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia indotte dai diuretici sono fattori predisponenti per i potenziali effetti cardiottossici dei glicosidi digitalici e degli agenti antiaritmici. Si raccomanda un controllo regolare dei livelli di potassio sierico se candesartan cilexetil/idroclorotiazide viene usato insieme a questi farmaci e con i seguenti medicinali che possono indurre torsioni di punta:

- Antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- Antiaritmici di classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- Alcuni antipsicotici (es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (es. bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina e.v., alofrantina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina e.v.)

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori o idroclorotiazide. Un effetto simile può verificarsi con gli antagonisti dell'angiotensina II. Non è raccomandato l'uso concomitante di idroclorotiazide con litio. Se la combinazione è necessaria, è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Quando gli AIIRA II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (quali inibitori selettivi del COX-2, acido acetilsalicilico [> 3 g/giorno] e FANS non selettivi), l'efficacia antipertensiva può risultare attenuata.

Come con gli ACE inibitori, l'uso concomitante di antagonisti dell'Angiotensina II e di FANS può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta, e un aumento del potassio sierico, specialmente in pazienti con funzionalità renale già alterata. La combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare negli anziani. I pazienti

devono essere adeguatamente idratati. Va considerato un monitoraggio della funzionalità renale all'inizio della terapia combinata e ad intervalli regolari nel corso della terapia.

L'effetto diuretico, natriuretico e antipertensivo dell'idroclorotiazide è attenuato dai farmaci antinfiammatori non steroidei.

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

L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti (per es. tubocurarina) può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli di calcio sierici, in conseguenza di una ridotta eliminazione. Se vanno prescritte preparazioni a base di calcio o di vitamina D, i livelli di calcio vanno monitorati e il dosaggio aggiustato di conseguenza.

L'effetto iperglicemico dei betabloccanti e del diazossido può essere potenziato dai tiazidici.

Gli agenti anticolinergici (per es. atropina, viperide) possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici tiazidici riducendo la motilità gastrointestinale e il tasso di svuotamento gastrico.

Il rischio di effetti indesiderati dell'amantadina può essere aumentato dai tiazidici.

Le tiazidi possono ridurre l'eliminazione renale di medicinali citotossici (per es. ciclofosfamide, metotressato), potenziando quindi il loro effetto mielosoppressivo.

L'ipotensione ortostatica può risultare esagerata dall'assunzione concomitante di alcool, barbiturici o anestetici.

Il trattamento con tiazidi può influenzare negativamente la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose degli agenti antidiabetici, inclusa l'insulina. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile alterazione della funzionalità renale collegata all'idroclorotiazide.

L'idroclorotiazide può determinare una risposta arteriosa ridotta alle amine vasopressorie (es. adrenalina), ma non abbastanza da escludere un effetto ipertensivo.

L'idroclorotiazide può aumentare il rischio di insufficienza renale acuta, in particolare con l'uso concomitante di mezzi di contrasto iodinati a dosi elevate.

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di uricemia o di complicazioni simil gotta.

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

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).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIARs):

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

L'evidenza epidemiologica riguardante il rischio di teratogenicità a seguito all'esposizione a ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva, tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli AIIRA, simili rischi possono esistere per questa classe di farmaci. A meno che la continuazione della terapia con AIIRA non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza devono passare a trattamenti anti-ipertensivi alternativi che dispongono di un profilo di sicurezza appurato per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza è diagnosticata, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se del caso, va iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con AIIRA durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità nell'uomo (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione cranica) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3).

In caso di esposizione agli AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I bambini le cui madri hanno assunto AIIRA vanno accuratamente tenuti sotto osservazione per l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide:

I dati relativi all'uso dell'idroclorotiazide in gravidanza sono limitati, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali non sono sufficienti.

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

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preclampsia dovuta a rischio ad un abbassamento del volume plasmatici e ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul corso della terapia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza eccetto in rare situazioni dove non può essere effettuato un altro trattamento.

Allattamento al seno

Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIRAs):

Poiché non ci sono informazioni disponibili circa l'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide durante l'allattamento al seno, Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma non è raccomandato e trattamenti alternativi con profili di sicurezza stabiliti sono preferibili durante l'allattamento al seno, specialmente nei neonati o nei nati pretermine.

Idroclorotiazide:

Idroclorotiazide è escreto nel latte umano in piccole quantità. Le tiazidi a elevate dosi causando un'intensa diuresi possono inibire la produzione di latte. Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma non è raccomandato durante l'allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tenere in considerazione che occasionalmente possono verificarsi capogiri o affaticamento durante il trattamento con candesartan cilexetil/idroclorotiazide.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati con candesartan cilexetil/idroclorotiazide, gli effetti indesiderati osservati sono stati lievi e transitori. 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 a quelle che sono state riportate precedentemente con candesartan cilexetil e / o idroclorotiazide.

La tabella seguente riporta le reazioni avverse con candesartan cilexetil da studi clinici e dall'esperienza post-marketing. In un'analisi aggregata dei dati clinici dei pazienti ipertesi, le reazioni avverse con candesartan cilexetil sono state definite sulla base di una incidenza di eventi avversi con candesartan cilexetil di almeno l'1% in più rispetto all'incidenza osservato con il placebo.

Le frequenze usate nella sezione 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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni e 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	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, rash cutaneo, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Alterata funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

La tabella seguente riporta gli effetti indesiderati con una monoterapia a base di idroclorotiazide, normalmente a un dosaggio di 25 mg o superiore.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, neutropenia/ agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, aplasia midollare, anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario	raro	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperglicemia, iperuricemia, squilibri elettrolitici (inclusi iponatremia e ipopotassiemia)
Disturbi psichiatrici	Raro	Disturbi del sonno, depressione, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Comune	Testa leggera, vertigini
	Raro	Parestesia
Patologie dell'occhio	Raro	Vision sfocata transitoria
	Non nota	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione ortostatica
	Raro	Angiti necrotizzanti (vasculite, vasculite cutanea)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Di stress respiratorio (inclusi polmoniti e edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Anoressia, perdita di appetito, irritazione gastrica, diarrea, stipsi
	Raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero (ittero intraepatico colestasico)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea, 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	Spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie	Comune	Glicosuria
	Raro	Disfunzione renale e nefrite interstiziale
Disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	Debolezza
	Raro	Febbre
Esami diagnostici	Comune	Aumento del colesterolo e dei trigliceridi
	Raro	Aumento dell'azotemia e della creatinina

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, la manifestazione principale indicativa di un sovradosaggio con candesartan cilexetil dovrebbe essere ipotensione sintomatica e vertigini. Sono stati riferiti singoli casi di sovradosaggio fino a 672 mg di candesartan cilexetil, nei quali la guarigione del paziente è avvenuta senza conseguenze.

La manifestazione principale di un sovradosaggio da idroclorotiazide è una perdita acuta di fluidi ed elettroliti. Possono anche essere osservati sintomi quali vertigini, ipotensione, sete, tachicardia, aritmia ventricolare, sedazione /livello di coscienza ridotto e spasmi muscolari.

Gestione

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con candesartan cilexetil/idroclorotiazide. Tuttavia, in caso di sovradosaggio si consigliano le seguenti misure.

L'induzione del vomito o la lavanda gastrica devono essere prese in considerazione. Se dovesse insorgere ipotensione sintomatica, si deve istituire una terapia di supporto e monitorare le funzioni vitali. Il paziente deve essere posto in posizione supina con le gambe sollevate. Se ciò non fosse sufficiente, il volume plasmatico deve essere incrementato tramite infusione di soluzione fisiologica isotonica. Il bilancio elettrolitico e acido deve essere monitorato e corretto se necessario. Si può ricorrere alla somministrazione di farmaci simpaticomimetici nel caso in cui le misure precedenti non fossero sufficienti.

Candesartan non può essere eliminato dal corpo tramite emodialisi.

Non è noto in che misura l'idroclorotiazide venga eliminato tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II + diuretici, codice ATC: C09D A06.

Meccanismo d'azione

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e ha un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione e di altre patologie cardiovascolari. Esso ha anche un ruolo significativo nella patogenesi dell'ipertrofia e del danno d'organo terminale. Gli effetti fisiologici maggiori dell'angiotensina II, come vasocostrizione, stimolazione di aldosterone, regolazione dell'omeostasi idrico-salina e la stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di sottotipo 1 (AT₁).

Effetti farmacodinamici

Candesartan cilexetil è un profarmaco che viene 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.

Efficacia clinica e sicurezza

Candesartan non influenza l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o altri sistemi di enzimi generalmente associati con l'uso di ACE inibitori. Dal momento che non ci sono effetti sulla decomposizione delle chinine o sul metabolismo di altre sostanze, quali la sostanza P, è improbabile che gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II siano associati con la comparsa di tosse secca. Negli studi clinici controllati che hanno confrontato candesartan cilexetil con gli ACE inibitori, l'incidenza della tosse secca è stata più bassa nei pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici che rivestono un ruolo importante nella regolazione cardiovascolare. Il blocco del recettore AT₁ porta ad un aumento dose dipendente dei livelli di renina plasmatica, angiotensina I e angiotensina II e ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

L'effetto di 8 - 16 mg di candesartan cilexetil (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 (di età compresa tra 70-89 anni; il 21% dei quali di età pari o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on **CO**gnition and **P**rognosis in the **E**lderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan o placebo, e altri trattamenti antipertensivi aggiuntivi secondo necessità.

La pressione sanguigna è stata ridotta da 166/90 a 145/80 mm/Hg nel gruppo trattato con candesartan, e da 167/90 a 149/82 mmHg nel gruppo di controllo. Non c'è stata alcuna differenza statisticamente significativa riguardo eventi cardiovascolari maggiori, che era l'endpoint principale dello studio (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1.000 pazienti-anni nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1000 paziente-anni nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, intervallo di confidenza 95% da 0.75 a 1.06, p=0.19).

L'idroclorotiazide inibisce il riassorbimento attivo di sodio principalmente nei tubuli renali distali e promuove l'escrezione di sodio, cloro e acqua. L'escrezione renale di potassio e magnesio aumenta in relazione alla dose, mentre il calcio è ampiamente riassorbito. L'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico e il fluido extracellulare, riduce la gittata cardiaca e riduce la pressione sanguigna. Nella terapia a lungo termine, la ridotta resistenza periferica contribuisce alla riduzione della pressione sanguigna.

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

Candesartan e idroclorotiazide hanno effetti antipertensivi aggiuntivi.

Nei pazienti ipertesi, candesartan cilexetil/idroclorotiazide determina una riduzione efficace e di lunga durata della pressione arteriosa senza aumento riflesso della frequenza cardiaca. Non ci sono evidenze di ipotensione grave o eccessiva dopo somministrazione della prima dose o di qualsiasi effetto rebound dopo la sospensione della terapia.

Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil/idroclorotiazide, generalmente l'effetto antipertensivo si verifica dopo 2 ore. Con una terapia continua, l'effetto antipertensivo viene ottenuto in 4 settimane e mantenuto uniforme durante il trattamento a lungo termine. Candesartan cilexetil/idroclorotiazide somministrato una volta al giorno determina una riduzione efficace e moderata della pressione sanguigna per 24 ore, con una lieve differenza tra l'effetto massimo e minimo (depressione) durante l'intervallo di dosaggio.

In uno studio randomizzato a doppio cieco con candesartan cilexetil/idroclorotiazide 16 mg/12.5 mg una volta al giorno ha ridotto la pressione sanguigna significativamente di più, e ha controllato significativamente più pazienti, rispetto al losartan / idroclorotiazide 50 mg + 12,5 mg una volta al giorno.

In studi randomizzati a doppio cieco, l'incidenza di eventi avversi, in particolare la tosse secca, era inferiore con la terapia con candesartan cilexetil/idroclorotiazide che con un trattamento che associa ACE inibitori e idroclorotiazide.

In due studi clinici (randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, a gruppi paralleli) tra 275 e 1524 pazienti randomizzati, rispettivamente, le combinazioni di candesartan cilexetil / idroclorotiazide 32 mg + 12,5 mg e 32 mg/25 mg hanno determinato una riduzione della pressione arteriosa di 22 / 15 mmHg e 21/14 mmHg, rispettivamente, ed erano significativamente più efficaci rispetto ai rispettivi monocomponenti.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli condotto su 1975 pazienti randomizzati non controllati in maniera ottimale con 32 mg di candesartan cilexetil una volta al giorno, l'aggiunta di 12,5 mg o 25 mg di idroclorotiazide ha portato a ulteriori riduzioni della pressione sanguigna. Il candesartan cilexetil / idroclorotiazide 32 mg/25 mg è risultato significativamente più efficace della combinazione di 32 mg + 12,5 mg, e le riduzioni globali medie della pressione sanguigna sono state: 16/10 mmHg e 13/9 mmHg, rispettivamente.

L'efficacia di candesartan cilexetil/idroclorotiazide non è influenzata dall'età o dal sesso dei pazienti.

Attualmente non sono disponibili dati sull'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide in pazienti con patologia renale/nefropatia, ridotta funzione ventricolare sinistra/insufficienza cardiaca e dopo infarto del miocardio.

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 e idroclorotiazide non ha alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di ambedue i medicinali.

Assorbimento e distribuzione

Candesartan cilexetil

Dopo somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta di candesartan è approssimativamente del 40% dopo una somministrazione orale di una soluzione di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa di candesartan cilexetil compresse confrontata con la stessa soluzione orale, è approssimativamente del 34% con una variabilità molto ridotta. Il valore medio di concentrazione al picco (C_{max}) si ottiene 3.4 ore dopo l'assunzione della compressa. Le concentrazioni sieriche di candesartan aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi nel range terapeutico. Non è stata osservata alcuna differenza nella farmacocinetica di candesartan tra i due sessi. L'area sotto la curva concentrazione sierica/tempo (AUC) di candesartan non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa.

Candesartan è altamente legato alle proteine plasmatiche (più del 99%). Il volume apparente di distribuzione di candesartan è 0.1 l/kg.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale, con una biodisponibilità assoluta di circa il 70%. L'ingestione insieme al cibo aumenta l'assorbimento di circa il 15%. La biodisponibilità può essere ridotta in pazienti con insufficienza cardiaca ed edema marcato.

Il legame delle proteine plasmatiche dell'idroclorotiazide è di circa il 60%. Il volume apparente di distribuzione è di circa 0.8 l/kg.

Metabolismo ed eliminazione

Candesartan cilexetil

Candesartan viene principalmente eliminato immodificato per via urinaria e biliare; solo una piccola percentuale della sostanza è metabolizzata nel fegato (CYP2C9). Gli studi di interazione disponibili non mostrano alcuna evidenza di effetti su CYP2C9 o CYP3A4. Sulla base dei dati *in vitro*, non dovrebbero verificarsi interazioni *in vivo* con medicinali il cui metabolismo dipende dal citocromo P450 isoenzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. L'emivita terminale (t_{1/2}) di candesartan è di circa 9 ore. Non c'è accumulo dopo dosi multiple.

L'emivita di candesartan (circa 9 ore) rimane immodificata dopo la somministrazione di candesartan cilexetil in associazione con idroclorotiazide. Non vi è accumulo addizionale di candesartan dopo dosi 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. Dopo una dose orale di candesartan cilexetil marcato radio attivamente ¹⁴C, 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 viene metabolizzato ed è escreto quasi interamente immodificato attraverso la filtrazione glomerulare e la secrezione tubulare attiva. L'emivita terminale dell'idroclorotiazide è di circa 8 ore. Circa il 70% della dose orale è eliminato nelle 48 ore attraverso le urine. L'emivita dell'idroclorotiazide (circa 8 ore) rimane immodificata dopo la somministrazione di idroclorotiazide in associazione con candesartan cilexetil. In confronto alla monoterapia, non c'è un accumulo addizionale di idroclorotiazide con la somministrazione ripetuta dell'associazione.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Candesartan cilexetil

Negli anziani (di età superiore ai 65 anni) sia la C_{max} che la AUC di candesartan risultano aumentate di circa il 50% e l'80% rispettivamente, in confronto ai soggetti più giovani. Comunque, la risposta pressoria e l'incidenza di eventi avversi sono simili dopo la somministrazione di una data dose di candesartan cilexetil/idroclorotiazide in pazienti giovani e anziani (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con alterata funzionalità renale di grado da lieve a moderato, la C_{max} e la AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e 70%, rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. Tuttavia, l'emivita terminale (t_{1/2}) è rimasta immutata. I corrispondenti cambiamenti in pazienti con insufficienza renale di grado severo sono stati rispettivamente di circa il 50% e il 110%. L'emivita terminale di candesartan è stata approssimativamente raddoppiata in pazienti con alterata funzionalità renale di grado severo.

La farmacocinetica nei pazienti in dialisi è stata simile a quella dei pazienti con insufficienza renale di grado severo.

In due studi, che includevano entrambi i pazienti con insufficienza epatica da lieve o moderata, c'è stato un aumento dell'AUC media di candesartan di circa il 20% in uno studio e l'80% nell'altro studio (vedere paragrafo 4.2). Non c'è esperienza in pazienti con grave insufficienza epatica.

Idroclorotiazide

L'emivita terminale (t_{1/2}) dell'idroclorotiazide è prolungata in pazienti con alterata funzionalità renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In confronto alle componenti individuali, non c'è alcuna scoperta tossicologica nuova per il prodotto combinato. In studi preclinici di sicurezza candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri eritrocitari a dosi elevate in topi, ratti, cani e scimmie. Candesartan ha causato una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (e.g. rigenerazione, distensione tubulare, basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di azotemia e creatinina) sono stati indotti da candesartan e potrebbero essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. L'aggiunta di idroclorotiazide potenzia la nefrotossicità di candesartan. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari. Queste modificazioni si è ritenuto possano essere state causate dall'azione farmacologica di candesartan e hanno scarsa rilevanza clinica.

È stata osservata fetotossicità nella gravidanza avanzata con candesartan. La somministrazione addizionale di idroclorotiazide non ha avuto effetti significativi sull'outcome di studi sullo sviluppo del feto in ratto, topo e conigli (vedere paragrafo 4.6).

Sia candesartan che idroclorotiazide mostrano un'attività genotossica a concentrazioni/dosi molto elevate. I dati di test sulla genotossicità *in vitro* and *in vivo* mostrano che, in condizioni cliniche, candesartan e idroclorotiazide non hanno probabilmente effetti mutageni o clastogeni. Non c'è evidenza di potenziale cancerogeno per entrambe le sostanze.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio docusato
Laurilsolfato di sodio
Carmellosa calcica
Amido di mais pregelatinizzato
Idrossipropilcellulosa

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi
24 mesi

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 con 7, [14, 28, 56, 98] 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

Mylan S.p.A
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Italia

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

AIC n. 040670010 - "8 MG/12.5 MG COMPRESSE" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n 040670022 - "8 MG/12.5 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n 040670034 - "8 MG/12.5 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n 040670046 - "8 MG/12.5 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n 040670059 - "8 MG/12.5 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n 040670061 - "16 MG/12.5 MG COMPRESSE" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n 040670073 - "16 MG/12.5 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n 040670085 - "16 MG/12.5 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n 040670097 - "16 MG/12.5 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
AIC n 040670109 - "16 MG/12.5 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

.....

Agenzia Italiana del Farmaco