

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan e idroclorotiazide Mylan Generics 8 mg/12,5 mg compresse  
Candesartan e idroclorotiazide Mylan Generics 16 mg/12,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Candesartan e idroclorotiazide Mylan Generics 8 mg/12,5 mg contiene 8 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide.

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 110,9 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa di Candesartan e idroclorotiazide Mylan Generics 16 mg/12,5 mg contiene 16 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide.

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 102,9 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Candesartan e idroclorotiazide Mylan Generics 8 mg/12,5 mg si presenta in compresse gialle screziate, rotonde, biconvesse con inciso "M" su di un lato e "CH1" sull'altro lato.

Candesartan e idroclorotiazide Mylan Generics 16 mg/12,5 mg si presenta in compresse color pesca, screziate, rotonde, biconvesse con inciso "M" su di un lato e "CH2" sull'altro lato.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Generics è indicato per il:

Trattamento della ipertensione primaria in pazienti adulti in cui la pressione sanguigna non è controllata in modo ottimale con candesartan cilexetil o con idroclorotiazide in monoterapia.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata di Candesartan e idroclorotiazide Mylan Generics 8 mg/12,5 mg è di 1 compressa al giorno.

La dose raccomandata di Candesartan e idroclorotiazide Mylan Generics 16 mg/12,5 mg è di 1 compressa al giorno.

Si raccomanda un incremento progressivo della dose con i componenti singoli (candesartan cilexetil ed idroclorotiazide). Quando opportuno da un punto di vista clinico, può essere considerato un passaggio diretto dalla monoterapia a candesartan cilexetil/idroclorotiazide. Si raccomanda un incremento progressivo della dose di candesartan cilexetil quando si opera il passaggio dalla monoterapia con idroclorotiazide. Candesartan e idroclorotiazide Mylan Generics può essere somministrato a pazienti la cui pressione sanguigna non è controllata in modo ottimale con la monoterapia con candesartan cilexetil o con idroclorotiazide a dosi inferiori.

Il massimo effetto antipertensivo viene ottenuto entro 4 settimane dall'inizio del trattamento.

#### Popolazioni speciali

##### *Uso nei pazienti anziani*

Nessun aggiustamento iniziale del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

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

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

##### *Compromissione renale*

In pazienti con compromissione renale di grado da lieve a moderato (clearance renale 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA)), si raccomanda la titolazione della dose.

Candesartan cilexetil/idroclorotiazide è controindicato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> di superficie corporea) (vedere paragrafo 4.3).

##### *Compromissione epatica*

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

Candesartan cilexetil/idroclorotiazide è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave e/o colestasi (vedere paragrafo 4.3).

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di candesartan cilexetil/idroclorotiazide 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 cilexetil/idroclorotiazide 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 ai principi attivi derivati dalle sulfonamidi. L'idroclorotiazide è un principio attivo derivato dalla sulfonamide.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> di superficie corporea).

- Grave compromissione epatica e/o colestasi.
- Ipopotassiemia ed ipercalcemia refrattarie.
- Gotta.
- L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Mylan Generics e prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### *Cancro della pelle non melanoma*

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Pertanto, il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è 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, è possibile prevedere modifiche della funzione renale in pazienti suscettibili trattati con candesartan cilexetil/idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.3).

##### *Trapianto di rene*

Ci sono evidenze cliniche limitate circa l'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide in pazienti che si sono sottoposti a trapianto renale.

##### *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 bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in presenza di rene unico.

#### *Deplezione del volume intravascolare*

In pazienti con deplezione di sodio e/o di volume intravascolare può verificarsi ipotensione sintomatica, come descritto per altri agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, questa condizione va corretta prima di somministrare candesartan cilexetil/idroclorotiazide.

#### *Anestesia e chirurgia*

Durante l'anestesia e la chirurgia in pazienti trattati con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, può comparire ipotensione a causa del blocco del sistema renina-angiotensina. Molto raramente l'ipotensione può essere così grave da richiedere l'uso di liquidi e.v. e/o di vasopressori.

#### *Compromissione epatica*

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

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

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

#### *Iperaldosteronismo primario*

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

#### *Squilibrio degli elettroliti*

Si consiglia di effettuare, ad intervalli appropriati, una determinazione periodica degli elettroliti sierici.

I tiazidici, incluso idroclorotiazide, possono causare squilibrio liquido o elettrolitico (ipercalcemia, ipopotassiemia, iposodiemia, ipomagnesiemia e alcalosi ipocloremica).

I diuretici tiazidici, incluso idroclorotiazide, possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e possono causare aumenti intermittenti e lievi delle concentrazioni sieriche di calcio.

Ipercalcemia marcata può essere un segno di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere sospesi prima di effettuare le prove di funzionalità paratiroidea.

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

Il trattamento con candesartan cilexetil può causare iperpotassiemia soprattutto in presenza di insufficienza cardiaca e/o compromissione renale. L'uso concomitante di candesartan cilexetil/idroclorotiazide e di ACE inibitori, aliskiren, diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio o sostituti del sale o altri medicinali che possono aumentare i livelli

sierici di potassio (ad es. eparina sodica, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim / sulfametossazolo) possono portare ad un aumento del potassio sierico. Il monitoraggio del potassio deve essere effettuato come appropriato.

I tiazidici hanno mostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può causare ipomagnesiemia.

#### *Effetti metabolici ed endocrini*

Il trattamento con diuretici tiazidici può alterare la tolleranza al glucosio.

Può essere necessario l'aggiustamento della dose dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidici.

Aumenti nei livelli di colesterolo e dei trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici. Alle dosi contenute in candesartan cilexetil/idroclorotiazide sono stati riportati solo effetti minimi.

I diuretici tiazidici aumentano l'uricemia e possono causare 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 ri-somministrazione del trattamento, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

#### *Aspetti generali*

In pazienti il cui tono vasale 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 nefropatia di base compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che agiscono su questo sistema inclusi gli AIIRA è stato associato ad ipotensione acuta, aumento dell'azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. Come con altri farmaci antiipertensivi, l'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare su base aterosclerotica potrebbe comportare l'insorgenza di infarto miocardico o ictus.

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

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

L'effetto 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).

#### *Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario*

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore

oculare e tipicamente si verificano entro poche ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento principale è interrompere l'assunzione del farmaco il più rapidamente possibile. Potrebbe essere necessario prendere in considerazione tempestivi trattamenti medici o chirurgici se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. 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 medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (per esempio: 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, di sostituti del sale o altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (per esempio: eparina sodica, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim / sulfametossazolo) può portare ad aumenti della potassiemia. Il monitoraggio del potassio deve essere effettuato come appropriato (vedere paragrafo 4.4).

Ipotassiemia e ipomagnesiemia indotte da diuretici predispongono a potenziali effetti cardiotossici dei glicosidi digitalici e degli antiaritmici.

Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli di potassiemia quando candesartan cilexetil/idroclorotiazide viene somministrato con tali farmaci. e con i seguenti medicinali che possono indurre "torsione di punta":

- Antiaritmici di Classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- Antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- Alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- Altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina e.v., alofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, 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 vengono co-somministrati con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (come inibitori selettivi del COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e FANS non selettivi, può comparire attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e dei FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa la possibilità di insufficienza renale acuta ed a un aumento del potassio sierico, specialmente in pazienti con pre-esistente cattiva funzionalità renale. L'associazione deve essere somministrata con cautela, particolarmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve tenere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e poi successivamente.

L'effetto diuretico, natriuretico ed antipertensivo dell'idroclorotiazide viene ridotto dai FANS.

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).

L'assorbimento dell'idroclorotiazide viene ridotto dal colestipolo o dalla colestiramina.

L'effetto dei rilassanti muscolari non-depolarizzanti (ad es. tubocurarina) può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della riduzione della loro escrezione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio o Vitamina D, i livelli sierici di calcio devono essere monitorati e la dose deve essere adeguata di conseguenza.

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

I tiazidici possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate da amantadina.

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

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

Il trattamento con diuretici tiazidici può ridurre la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'aggiustamento della dose di medicinali antidiabetici, inclusa l'insulina. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da possibile insufficienza funzionale renale indotta da idroclorotiazide.

L'idroclorotiazide può causare una diminuzione della risposta delle arterie alle amine pressorie (ad es. adrenalina) ma non abbastanza da abolirne l'effetto pressorio.

L'idroclorotiazide può aumentare il rischio di insufficienza renale acuta specialmente con dosi elevate di mezzi di contrasto iodati.

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

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

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

##### Gravidanza

*Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIRAs):*

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

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva; tuttavia un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. Mentre non vi sono dati epidemiologici controllati sul rischio con gli inibitori del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), simili rischi esistono per questa classe di farmaci. A meno che la continuazione della terapia con gli AIIRA sia ritenuta essenziale, le pazienti che prevedono una gravidanza devono essere trasferite ad un trattamento antipertensivo alternativo che abbia un profilo definito di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza viene confermata, il trattamento con Candesartan e idroclorotiazide Mylan Generics deve sospeso immediatamente e se appropriato si deve iniziare una terapia alternativa.

L'esposizione agli inibitori dei recettori dell'angiotensina II durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è nota per indurre fetotossicità umana (diminuzione delle funzionalità renale, oligoidramnio, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3).

In caso di esposizione agli inibitori dei recettori dell'angiotensina II durante il secondo e terzo trimestre, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto inibitori dei recettori dell'angiotensina II, devono essere tenuti sotto attenta osservazione per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### *Idroclorotiazide:*

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, particolarmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo di azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

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

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'ipertensione essenziale nelle donne gravide, eccetto che in rare situazioni in cui non possono essere usati altri trattamenti.

##### Allattamento

*Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIRAs):*

Poiché non sono disponibili informazioni relative all'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide durante l'allattamento al seno, candesartan cilexetil/idroclorotiazide non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con un miglior profilo di sicurezza durante l'allattamento, specialmente durante l'allattamento di un neonato o di un bambino pretermine.

#### *Idroclorotiazide:*

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici in dosi elevate causano intensa diuresi e possono inibire la produzione del latte. L'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide durante l'allattamento non è raccomandato.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare ed usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si opera su macchinari si dovrebbe tenere in considerazione che, occasionalmente, con l'uso di farmaci antipertensivi si potrebbero verificare vertigini o affaticamento durante il trattamento con candesartan cilexetil/idroclorotiazide.

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

Negli studi clinici controllati con candesartan cilexetil/idroclorotiazide le reazioni avverse sono state lievi e transitorie.

Le sospensioni del trattamento a causa di eventi avversi sono state simili con candesartan cilexetil/idroclorotiazide (2,3% - 3,3%) e con placebo (2,7% - 4,3%).

Negli studi clinici con candesartan cilexetil / idroclorotiazide, le reazioni avverse sono state limitate a quelle che sono state segnalate 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 globale dei dati degli studi clinici di pazienti ipertesi, sono state definite le reazioni avverse con candesartan cilexetil, sulla base di un'incidenza di eventi avversi con candesartan cilexetil di almeno l'1% maggiore dell'incidenza osservata con placebo:

Le frequenze usate nelle tabelle del paragrafo 4.8 sono: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$ ), molto rari ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

<b>Classe sistemico-organica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Infezioni e infestazioni	Comuni	Infezione respiratoria
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto rari	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto rari	Iperpotassiemia, iposodiemia
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Capogiri/vertigini, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto rari	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto rari	Nausea
	Non nota	Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto rari	Aumento degli enzimi epatici, funzionalità epatica anormale o epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto rari	Angioedema, rash, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto rari	Dolore alla schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali ed urinarie	Molto rari	Compromissione renale, inclusa insufficienza renale in pazienti predisposti (vedere paragrafo 4.4)

La tabella seguente riporta le reazioni avverse con idroclorotiazide in monoterapia, di solito con dosi di 25 mg o maggiori:

<b>Classe sistemico-organica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non nota	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Rari	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, depressione midollare, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Rari	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comuni	Iperglicemia, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iposodiemia ed ipopotassiemia)
Disturbi psichiatrici	Rari	Disturbi del sonno, depressione, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Comuni Rari	Stordimento, vertigini Parestesia
Patologie dell'occhio	Rari Non nota	Visione sfuocata transitoria Effusione coroidale miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	Rari	Aritmia cardiaca
Patologie vascolari	Non comuni Rari	Ipotensione posturale Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rari	Distress respiratorio (incluse polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	Non comuni Rari	Anoressia, perdita dell'appetito, irritazione gastrica, diarrea, stipsi Pancreatite
Patologie epatobiliari	Rari	Itterizia (ittero colestatico intraepatico)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni Rari Non nota	Eruzione cutanea, orticaria, reazioni da fotosensibilità Necrolisi epidermica tossica, reazioni simil-lupus eritematoso cutaneo, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo Lupus eritematoso sistemico
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Rari	Spasmo muscolare
Patologie renali ed urinarie	Comuni Rari	Glicosuria Disfunzioni renali e nefrite interstiziale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni Rari	Debolezza Febbre
Esami diagnostici	Comuni Rari	Aumenti del colesterolo e trigliceridi Aumento di azotemia e creatinina sierica

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9. Sovradosaggio**

### Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, le manifestazioni principali da sovradosaggio di candesartan cilexetil dovrebbero essere ipotensione sintomatica e vertigini. Nei rari casi di sovradosaggio (fino a 672 mg di candesartan cilexetil), la guarigione del paziente è avvenuta senza conseguenze.

La manifestazione più frequente da sovradosaggio con idroclorotiazide è la perdita acuta di liquidi e di elettroliti. Sono stati osservati anche sintomi come vertigini, ipotensione, sete, tachicardia, aritmia ventricolare, sedazione/perdita di coscienza e crampi muscolari.

### *Modalità di intervento in caso di sovradosaggio*

Nessuna informazione specifica è disponibile nel trattamento di sovradosaggio con candesartan cilexetil/idroclorotiazide. In caso di sovradosaggio si consiglia di intraprendere le seguenti misure.

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

Candesartan non può essere rimosso tramite emodialisi. Non si sa in quale misura l'idroclorotiazide sia rimossa tramite emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco-terapeutica: antagonisti dell'angiotensina II e diuretici.  
Codice ATC: C09DA06.

### Meccanismo d'azione

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

### Effetti farmacodinamici

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco, che è rapidamente convertito in farmaco attivo, 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.

### Efficacia e sicurezza clinica

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

Gli effetti di candesartan cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg) una volta al giorno sulla morbilità e mortalità cardiovascolari sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4.927 pazienti anziani (età 70-89 anni, 21% con età di 80 anni o più) con ipertensione da lieve a moderata, seguiti per una media di 3,7 anni (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). I pazienti sono stati trattati con candesartan o placebo, con altri antipertensivi aggiunti al bisogno. La pressione sanguigna si è ridotta da 166/90 a 145/80 mmHg nel gruppo candesartan e da 167/90 a 149/82 nel gruppo di controllo. Non vi è stata una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'end-point primario, eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale ed infarto del miocardio non fatale). Vi furono 26,7 eventi per 1000 pazienti-anno nel gruppo candesartan vs. 30,0 eventi per 1000 pazienti-anno nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, IC al 95%: da 0,75 a 1,06, p = 0,19).

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

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

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella

popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50.000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) per il BCC pari a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato ( $\sim 25.000$  mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta ( $\sim 100.000$  mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Candesartan ed idroclorotiazide hanno effetti antipertensivi additivi.

Nei pazienti ipertesi, candesartan cilexetil/idroclorotiazide causa una riduzione dose dipendente e di lunga durata della pressione arteriosa senza aumenti riflessi della frequenza cardiaca. Non si sono osservati gravi o eccessivi effetti di ipotensione da prima dose o effetto "rebound" dopo la sospensione del trattamento. Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil/idroclorotiazide, generalmente l'inizio dell'effetto antipertensivo insorge entro 2 ore. Nel trattamento continuo, la massima riduzione della pressione arteriosa si ottiene entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Candesartan cilexetil/idroclorotiazide somministrato una volta al giorno determina una riduzione efficace e omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore con una piccola differenza nel rapporto valle/picco durante l'intervallo fra dosi. In uno studio randomizzato 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 in doppio-cieco, randomizzati, l'incidenza degli eventi avversi, specialmente la tosse, è stata più bassa durante il trattamento con candesartan cilexetil/idroclorotiazide che durante il trattamento con la combinazione di 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.

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

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VANEPHRON-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. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete di 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*

A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 40% dopo somministrazione di una soluzione orale. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse confrontata con la stessa soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. I valori medi di concentrazione sierica al picco (C<sub>max</sub>) 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) della concentrazione sierica nel tempo non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa.

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

#### *Idroclorotiazide*

Idroclorotiazide è rapidamente assorbita dal tratto gastro-intestinale con una biodisponibilità assoluta approssimativamente del 70%. La somministrazione concomitante di cibo incrementa

l'assorbimento di circa il 15%. La biodisponibilità può diminuire in pazienti con insufficienza cardiaca ed edema pronunciato.

Il legame di idroclorotiazide con le proteine plasmatiche è di circa il 60%. Il volume apparente di distribuzione è approssimativamente 0.8 l/kg.

### Biotrasformazione ed eliminazione

#### *Candesartan cilexetil*

Candesartan viene eliminato quasi interamente immodificato per via urinaria e biliare e solo in misura minore attraverso il metabolismo epatico (CYP2C9). Gli studi di interazione disponibili non indicano alcun effetto su CYP2C9 e CYP3A4. Sulla base dei dati in vitro, non dovrebbero manifestarsi interazioni in vivo con medicinali il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450 come CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. L'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) di candesartan è di circa 9 ore. Nessun accumulo addizionale di candesartan si manifesta dopo somministrazioni ripetute della combinazione rispetto alla monoterapia.

La clearance totale plasmatica di candesartan è circa 0.37 ml/min/kg, con una clearance renale di circa 0.19 ml/min/kg. L'escrezione renale avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di dose orale di candesartan cilexetil marcato 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 trova nelle feci come candesartan e il 10% come metabolita inattivo.

#### *Idroclorotiazide*

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

### Farmacocinetica in popolazioni speciali

#### *Candesartan cilexetil*

Negli anziani (età superiore ai 65 anni) sia la C<sub>max</sub> 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/idroclorotiazide nei pazienti giovani e anziani (vedi Paragrafo 4.2)

In pazienti con insufficienza renale di grado lieve e moderato, la C<sub>max</sub> e la AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e 70%, ma il  $t_{1/2}$  terminale non è stato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. I corrispondenti cambiamenti in pazienti con insufficienza renale di grado severo sono stati invece di circa il 50% e 110%. Il  $t_{1/2}$  terminale di candesartan è stato approssimativamente raddoppiato in pazienti con insufficienza renale di grado severo. La farmacocinetica nei pazienti in emodialisi è stata simile a quella dei pazienti con insufficienza renale di grado severo.

In due studi, che includevano entrambi i pazienti con insufficienza epatica di grado lieve-moderato si è osservato 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*

Il t<sub>1/2</sub> terminale di idroclorotiazide è prolungato nei pazienti con insufficienza renale.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Non si sono osservati effetti tossici nuovi con la combinazione rispetto a quelli osservati con i singoli componenti. In studi preclinici di sicurezza candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri eritrocitari a dosi elevate nei topi, ratti, cani e scimmie, causando una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come rigenerazione, dilatazione e basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di 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 juxtaglomerulari. Queste modificazioni possono essere causate dall'azione farmacologica di candesartan e sono state di lieve rilevanza clinica.

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

Candesartan ed idroclorotiazide mostrano attività genotossica a concentrazioni/dosi molto alte. I dati di genotossicità in vitro ed in vivo indicano che candesartan ed idroclorotiazide non esercitano attività mutagenica o clastogenica in condizioni di uso clinico.

Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità con entrambi i composti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

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

Candesartan cilexetil e idroclorotiazide Mylan Generics 8 mg/12,5 mg contiene:

Lattosio monoidrato,  
Caramellosa calcica,  
Glicerolo monostearato,  
Idrossipropilcellulosa,  
Ossido di ferro rosso (E172),  
Amido di mais,  
Magnesio stearato.

Candesartan cilexetil e idroclorotiazide Mylan Generics 16 mg/12,5 mg contiene:

Lattosio monoidrato,  
Caramellosa calcica,  
Glicerolo monostearato,  
Idrossipropilcellulosa,  
Ossido di ferro giallo (E172),  
Ossido di ferro rosso (E172),  
Amido di mais,  
Magnesio stearato.

### **6.2. Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25° C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

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

Blister in OPA-Alluminio-PVC/Alluminio nelle confezioni seguenti: 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

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

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

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

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

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

AIC n. 040753016 "8MG/12.5MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 040753028 "16MG/12.5MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

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

Data della prima autorizzazione: 09 maggio 2012

Data del rinnovo più recente: 07 maggio 2018

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