

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan Mylan Generics 8 mg compresse
Candesartan Mylan Generics 16 mg compresse
Candesartan Mylan Generics 32 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 8 mg di Candesartan Cilexetil.

Ogni compressa contiene 16 mg di Candesartan Cilexetil.

Ogni compressa contiene 32 mg di Candesartan Cilexetil

Eccipienti con effetti noti:

8 mg: ogni compressa da 8 mg contiene 37,0 mg di lattosio monoidrato.

16 mg: ogni compressa da 16 mg contiene 74,0 mg di lattosio monoidrato.

32 mg: ogni compressa da 32 mg contiene 148,0 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, con "M" sopra "C5" incisi su di un lato e lisce con linea di frattura sull'altro lato.

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, con "M" sopra "C6" incisi su di un lato e lisce con linea di frattura sull'altro lato.

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, con "M" sopra "C7" incisi su di un lato e lisce con linea di frattura sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.
- Trattamento dei pazienti adulti con scompenso cardiaco e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$) quando gli inibitori dell' Enzima di Conversione dell' Angiotensina (ACE) non sono tollerati o in aggiunta al trattamento con ACE-inibitori in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, nonostante la terapia ottimale, quando

gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non sono tollerati (vedere paragrafo 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1)

- Trattamento dell'ipertensione in bambini ed adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio nell'ipertensione

La dose iniziale raccomandata e la dose abituale di mantenimento è di 8 mg candesartan una volta al giorno. Il massimo effetto antipertensivo si ottiene entro 4 settimane dall'inizio del trattamento. In alcuni pazienti, in cui non viene raggiunto un adeguato controllo dei valori pressori, il dosaggio può essere aumentato a 16 mg e fino ad un massimo di 32 mg una volta al giorno. La dose deve essere adattata in base alla risposta pressoria.

Candesartan può anche essere somministrato in associazione ad altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). L'aggiunta di idroclorotiazide ha mostrato un effetto antipertensivo additivo con diversi dosaggi di candesartan.

Popolazione anziana

Nessun aggiustamento iniziale del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

Pazienti con deplezione del volume intravascolare

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

Danno renale

Nei pazienti con danno renale la dose iniziale è di 4 mg, inclusi i pazienti in emodialisi. La dose deve essere titolata in base alla risposta. L'esperienza nei pazienti con danno renale molto grave o allo stadio terminale ($Cl_{\text{creatinina}} < 15$ ml/min) è limitata. (vedere paragrafo 4.4)

Compromissione epatica

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

Pazienti neri

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

Popolazione pediatrica

Bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni:

La dose iniziale raccomandata è di 4 mg una volta al giorno.

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

Dosi superiori a 32 mg non sono state studiate in pazienti pediatrici. La maggior parte dell'effetto antipertensivo si ottiene entro 4 settimane.

Per i bambini con possibile deplezione del volume intravascolare (ad esempio, i pazienti trattati con diuretici, in particolare quelli con danno renale), il trattamento con Candesartan deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e una dose iniziale inferiore alla dose iniziale comune deve essere considerata (vedere paragrafo 4.4).

Candesartan non è stato studiato nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min/1,73m² (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici neri

L'effetto antipertensivo di candesartan è meno pronunciato nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri.

I bambini di età inferiore a 1 anno e inferiore di 6 anni

- non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei bambini di età da 1 a meno di 6 anni di età. Dati attualmente disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma nessuna raccomandazione riguardante la posologia può essere fatta.
- Candesartan è controindicato nei bambini di età inferiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.3).

Dosaggio nello Scompenso Cardiaco

La dose usuale iniziale raccomandata di candesartan è 4 mg una volta al giorno. La titolazione fino alla dose target di 32 mg una volta al giorno (dose massima) o fino alla dose più elevata tollerata è effettuata raddoppiando la dose ad intervalli di almeno 2 settimane (vedere paragrafo 4.4). La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre prevedere un esame della funzionalità renale, incluso il monitoraggio della creatinina e del potassio sierici. Candesartan può essere somministrato con altri trattamenti per lo scompenso cardiaco, inclusi gli ACE-inibitori, i beta-bloccanti, i diuretici e i digitalici o con una associazione di questi medicinali. Candesartan può essere co-somministrato con un ACE-inibitore in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, nonostante la terapia dell'insufficienza cardiaca normale ottimale quando gli antagonisti dei recettori mineralcorticoidi non sono tollerati.

L'associazione di un ACE-inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio e Candesartan è sconsigliata e deve essere presa in considerazione solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Popolazioni di pazienti speciali

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Per via orale.

Candesartan Cilexetil deve essere preso una volta al giorno, con o senza cibo.

La biodisponibilità del candesartan non viene influenzata dal cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
Grave compromissione della funzionalità epatica e/o colestasi.
Bambini di età inferiore a 1 anno di età (vedere paragrafo 5.3).
L'uso concomitante di Candesartan Cilexetil con prodotti contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o insufficienza renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

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

Ci sono prove che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta). Duplici blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplici blocco è considerata assolutamente necessaria, questo deve avvenire solo sotto controllo specialistico e soggetto a frequenti e stretti monitoraggi della funzione renale, elettroliti e la pressione sanguigna.

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

Danno 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.

Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina quando candesartan viene usato in pazienti ipertesi con danno renale. L'esperienza nei pazienti con danno renale molto grave o allo stadio terminale ($Cl_{creatinina} < 15 \text{ ml/min}$) è limitata. In questi pazienti Candesartan deve essere attentamente titolato attraverso il monitoraggio della pressione sanguigna.

La valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco deve includere accertamenti periodici della funzione renale, in particolare nei pazienti anziani di età uguale o superiore a 75 anni e nei pazienti con alterata funzionalità renale. Durante la titolazione della dose di candesartan si raccomanda di monitorare le concentrazioni sieriche di creatinina e di potassio. Gli studi clinici nello scompenso cardiaco non hanno incluso pazienti con concentrazioni sieriche di creatinina $> 265 \text{ mc mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Uso in pazienti pediatrici, inclusi i pazienti con danno renale

Candesartan non è stato studiato nei bambini con un tasso di filtrazione glomerulare inferiore a $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (vedere paragrafo 4.2).

Terapia concomitante con ACE-inibitori nello scompenso cardiaco

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e diminuzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta), può aumentare quando candesartan è somministrato in combinazione con un ACE-inibitore.

La tripla combinazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e candesartan inoltre non è consigliata. L'uso di queste combinazioni devono essere sotto controllo specialistico e soggette a frequenti e stretti monitoraggi della funzione renale, di elettroliti e della pressione sanguigna.

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

Emodialisi

Durante la dialisi la pressione sanguigna può essere particolarmente sensibile al blocco del recettore AT₁ come risultato del ridotto volume plasmatico e dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto candesartan deve essere accuratamente dosato attraverso il monitoraggio della pressione sanguigna nei pazienti emodializzati.

Stenosi dell'arteria renale

Altri prodotti medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, come per esempio gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA, possono aumentare l'azotemia e la creatininemia in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in presenza di rene unico.

Trapianto renale

Ci sono esperienze cliniche limitate circa l'uso di candesartan in pazienti che sono stati sottoposti ad un trapianto renale.

Ipotensione

Durante il trattamento con candesartan può verificarsi ipotensione in pazienti con scompenso cardiaco. Ciò si può verificare anche in pazienti ipertesi con deplezione del volume intravascolare come per esempio quelli che assumono diuretici a dosi elevate. Si deve essere cauti quando si inizia la terapia e si deve cercare di correggere l'ipovolemia.

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

Anestesia ed interventi chirurgici

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

Stenosi della valvola aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

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

Iperaldosteronismo primario

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

Iperpotassiemia

L'uso concomitante di candesartan con diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o di altri prodotti medicinali che possono aumentare la potassiemia (come l'eparina), può causare l'aumento sierico di potassio in pazienti ipertesi. I livelli di potassio devono essere controllati appropriatamente.

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

Aspetti generali

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente,

insufficienza renale acuta. La possibilità di simili effetti non può essere esclusa con l'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

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

Gravidanza

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

Nei pazienti post-menarca la possibilità di gravidanza deve essere valutata su base regolare. È necessario fornire informazioni adeguate e / o intraprendere azioni per prevenire il rischio di esposizione a gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Candesartan Mylan Generics contiene lattosio monoidrato

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

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

L'uso concomitante con diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o di altri prodotti medicinali (come l'eparina), può causare un aumento dei livelli di potassio. I livelli di potassio devono essere controllati appropriatamente (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e reazioni tossiche sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE-inibitori. Un effetto simile può verificarsi con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Si sconsiglia l'uso concomitante di candesartan e litio. Nel caso l'uso della combinazione risultasse necessario, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

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

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

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

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Se dovesse verificarsi esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di candesartan durante l'allattamento, l'uso di candesartan non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento a neonati e prematuri.

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

Non sono stati condotti studi relativi alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Si tenga comunque presente che si possono verificare occasionalmente capogiri o affaticamento durante il trattamento con candesartan.

4.8 Effetti indesiderati

Trattamento dell'ipertensione

Negli studi clinici controllati gli eventi avversi sono stati lievi e transitori. L'incidenza totale degli eventi avversi non ha mostrato alcuna correlazione con la dose o l'età. La sospensione del trattamento dovuta ad eventi avversi è stata simile con Candesartan Mylan Generics (3,1%) e placebo (3,2%).

Da un'analisi complessiva dei dati ottenuti da studi clinici su pazienti ipertesi, sono state riportate con Candesartan Mylan Generics le seguenti reazioni avverse basate sull'incidenza di eventi avversi con Candesartan Mylan Generics almeno dell'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo. Secondo questa definizione, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state capogiri / vertigini, mal di testa e infezioni respiratorie.

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

Le frequenze usate nelle tabelle in questo paragrafo sono: molto comune ($\geq 1/10$) comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Classificazione per sistema organico	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	Frequente	Infezioni delle vie respiratorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto rara	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto rara	Iperpotassiemia, iposodiemia
Patologie del sistema nervoso	Frequente	Capogiri/vertigini, cefalea
Patologie del sistema respiratorio, toracico e mediastinico	Molto rara	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto rara	Nausea
	Non nota	Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto rara	Aumento degli enzimi epatici, alternata funzionalità epatica o epatite
Patologie della cute ed del tessuto sottocutaneo	Molto rara	Angioedema, eruzioni cutanee, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto rara	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto rara	Danno renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4).

Dati di laboratorio

In genere non ci sono state influenze clinicamente rilevanti di candesartan sui parametri di laboratorio routinari. Come per altri inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state osservate lievi diminuzioni dell'emoglobina. Di solito non si richiede alcun monitoraggio routinario degli esami di laboratorio nei pazienti trattati con candesartan. Comunque, in pazienti con danno renale, si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Candesartan cilexetil è stata monitorata in 255 bambini ed adolescenti ipertesi, di età compresa tra 6 e meno di 18 anni, nel corso di uno studio di efficacia clinica di 4 settimane e uno studio in aperto di 1 anno (vedere paragrafo 5.1). In quasi tutte le diverse classi di sistemi e organi, la frequenza degli eventi avversi nei bambini sono comuni all'interno dell'intervallo comune/ non comune. Anche se la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelli negli adulti (vedere tabella precedente), le frequenze di tutti gli eventi avversi sono maggiori nei bambini e negli adolescenti, in particolare:

- Mal di testa, capogiri e infezioni del tratto respiratorio superiore, sono "molto comune" (cioè, $\geq 1/10$) nei bambini e comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) negli adulti.
- La tosse è "molto comune" (cioè, $> 1/10$) nei bambini e "molto raro" ($1/10.000$) negli adulti.

• Eruzione cutanea è "comune" (cioè, $\geq 1/100$, $<1/10$) nei bambini e "molto raro" ($1/10.000$) negli adulti.

• iperkaliemia, iponatremia e alterazione della funzionalità epatica sono "comuni" ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) nei bambini e "molto raro" ($1/10.000$) negli adulti.

• aritmia sinusale, rinofaringite, piressia sono "comuni" (cioè, $\geq 1/100$, $<1/10$) e il dolore orofaringeo è "molto comune" (cioè, $\geq 1/10$) nei bambini, ma nessuno di questi è stato riportato negli adulti. Tuttavia queste sono malattie temporanee e diffuse nell'infanzia.

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

Trattamento dello scompenso cardiaco

Il profilo di tollerabilità di candesartan osservato nei pazienti adulti con scompenso cardiaco è stato corrispondente alla farmacologia del medicinale e allo stato di salute dei pazienti. Nel programma clinico CHARM, che ha confrontato candesartan a dosaggi fino a 32 mg ($n=3.803$) con placebo ($n=3.796$), il 21% del gruppo trattato con candesartan ed il 16,1% del gruppo trattato con placebo ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state iperpotassiemia, ipotensione e compromissione della funzionalità renale. Questi eventi si sono verificati più comunemente in pazienti con oltre 70 anni di età, nei diabetici, o nei soggetti in trattamento con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare, un ACE-inibitore e / o spironolattone.

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

Classificazione per sistema organico	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto rara	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Frequente	Iperpotassiemia
	Molto rara	Iposodiemia
Patologie del sistema nervoso	Molto rara	Capogiri, cefalea
Patologie vascolari	Frequente	Ipotensione
Patologie del sistema respiratorio, toracico e mediastinico	Molto rara	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto rara	Nausea
	Non nota	Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto rara	Aumento degli enzimi epatici, alternata funzionalità epatica o epatite
Patologie della cute ed del tessuto sottocutaneo	Molto rara	Angioedema, eruzioni cutanee, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto rara	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Frequente	Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili. (vedere paragrafo 4.4)

Dati di laboratorio

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, la manifestazione principale da sovradosaggio è probabile che sia l'ipotensione sintomatica e vertigini. Nei rari casi di sovradosaggio (fino a 672 mg di candesartan) in adulti, la guarigione del paziente avviene senza conseguenze.

Trattamento

Se dovesse insorgere ipotensione sintomatica, si deve istituire un trattamento sintomatico e monitorare le funzioni vitali. Il paziente deve essere posto in posizione supina con le gambe sollevate. Se questo non fosse sufficiente, il volume plasmatico deve essere incrementato tramite infusione, per esempio, di soluzione salina isotonica. Prodotti medicinali simpaticomimetici possono essere somministrati nel caso in cui le misure summenzionate fossero insufficienti.

Candesartan non viene rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, non associati
Codice ATC: C09C A06.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Ipertensione

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

Dopo somministrazione di una singola dose di Candesartan Mylan Generics, generalmente l'inizio dell'effetto antipertensivo insorge entro 2 ore. A seguito di trattamento prolungato, la riduzione massima della pressione arteriosa con qualsiasi dosaggio si ottiene generalmente entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Secondo una meta-analisi, l'aumento della dose da 16 mg a 32 mg una volta al giorno ha avuto in media un piccolo effetto addizionale. Prendendo in considerazione la variabilità inter-individuale, in alcuni pazienti ci si può aspettare un effetto maggiore della media. Candesartan Mylan Generics, somministrato una volta al giorno, causa una riduzione efficace ed omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore, con una piccola differenza nel rapporto valle/picco durante l'intervallo fra dosi. L'effetto antipertensivo e la tollerabilità di candesartan e losartan sono stati comparati in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, su un totale di 1.268 pazienti con ipertensione da lieve a moderata. La riduzione a "valle" della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) è stata di 13,1/10,5 mmHg con Candesartan Mylan Generics 32 mg somministrato una volta al giorno e 10,0/8,7 mmHg con losartan potassico 100 mg somministrato una volta al giorno (differenze nella riduzione della pressione arteriosa 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Quando Candesartan Mylan Generics viene associato all'idroclorotiazide, si ha una riduzione dei valori pressori di tipo additivo. Si osserva un aumento dell'effetto antiipertensivo anche quando Candesartan Mylan Generics viene associato ad amlodipina o felodipina,

I medicinali che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone hanno un effetto antipertensivo meno pronunciato in pazienti neri (popolazione con livelli solitamente bassi di renina) rispetto a pazienti non neri. Questo si verifica anche nel caso di candesartan. In uno studio clinico in aperto su 5.156 pazienti con ipertensione diastolica, la riduzione della pressione arteriosa durante il trattamento con candesartan è stata significativamente minore nei pazienti neri rispetto a quelli non neri (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartan incrementa il flusso renale e non ha alcun effetto sul tasso di filtrazione glomerulare, nè lo incrementa, riducendo nel contempo la resistenza vascolare renale e la frazione di filtrazione. In uno studio clinico a tre mesi in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e microalbuminuria, il trattamento antipertensivo con Candesartan Mylan Generics ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina (riduzione media del rapporto albumina/creatinina del 30%, con intervallo di confidenza 95%, 15-42%). Attualmente non ci sono dati sull'effetto di candesartan sulla progressione a nefropatia diabetica.

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

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.

Popolazione pediatrica - ipertensione

Gli effetti antipertensivi di candesartan sono stati valutati nei bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 6 anni e da 6 a meno di 17 anni in due studi randomizzati, multicentrici in doppio cieco, della durata di 4 settimane.

Nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, 93 pazienti, il 74% dei quali aveva malattia renale, sono stati randomizzati per ricevere una dose orale di sospensione di candesartan cilexetil 0.05, 0.20 o 0.40 mg / kg una volta al giorno. Il metodo primario di analisi era pendenza della variazione della pressione sanguigna sistolica (SBP) in funzione della dose. SBP e la pressione sanguigna diastolica (DBP) sono diminuite 6.0/5.2 e 12.0/11.1 mmHg rispetto al basale tra le tre dosi di candesartan cilexetil. Tuttavia, poiché non vi era nessun gruppo placebo, la vera entità dell'effetto della pressione arteriosa resta incerto, ciò fa sì che una valutazione conclusiva del rapporto rischio-beneficio sia difficile in questo gruppo di età.

Nei bambini di età compresa tra 6 e i 17 anni, 240 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o basse, medie o alte dosi di candesartan cilexetil in un rapporto di 1: 2: 2: 2. Per i bambini che pesavano meno di 50 kg, la dose di candesartan cilexetil era 2, 8, o 16 mg una volta al giorno. Nei bambini con pesosuperiore ai 50 kg, le dosi candesartan cilexetil erano 4, 16 o 32 mg una volta al giorno. Candesartan a dosi aggregate riduce SiSBP da 10.2 mmHg (P <0,0001) e SiDBP (P = 0,0029), di 6.6 mmHg, a partire dalla linea di base. Nel gruppo placebo, c'era anche una riduzione di 3,7 mmHg in SiSBP (p = 0,0074) e 1.80 mmHg per SiDBP (p = 0,0992) dalla linea di base. Nonostante il gran effetto placebo, tutte le dosi individuali Candesartan (e tutte le dosi aggregate) erano significativamente superiore al placebo. Massima risposta nella riduzione della pressione sanguigna in bambini al di sotto e al di sopra di 50 kg è stata raggiunta a 8 mg e 16 mg di dosi, rispettivamente, e l'effetto si è stabilizzato dopo quel punto.

Degli arruolati, il 47% erano pazienti neri e il 29% era di sesso femminile; età media + - / - SD era 12,9 + - / - 2,6 anni. Nei bambini di età compresa tra 6 e i 17 anni c'è stata una tendenza per un minore effetto sulla pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri.

Insufficienza cardiaca

Il trattamento con Candesartan Mylan Generics riduce la mortalità, riduce l'ospedalizzazione dovuta a scompenso cardiaco e migliora la sintomatologia nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare

sinistra come dimostrato nello studio Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

Questo studio controllato verso placebo, in doppio-cieco in pazienti con scompenso cardiaco cronico (CHF) di classe funzionale NYHA da II a IV consisteva di tre studi separati: CHARM-alternative (n=2.028) in pazienti con LVEF \leq 40% non trattati con ACE-inibitori a causa di intolleranza (principalmente dovuta a tosse, 72%), CHARM-added (n=2.548) in pazienti con LVEF \leq 40% e trattati con un ACE-inibitore, e CHARM-preserved (n=3.023) in pazienti con LVEF > 40%. I pazienti che seguivano una terapia di base ottimale per CHF sono stati randomizzati a placebo o Candesartan Mylan Generics (titolato da 4 mg o 8 mg una volta al giorno fino a 32 mg una volta al giorno o alla dose tollerata più elevata, dose media 24 mg) e seguiti per una mediana di 37,7 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento il 63% dei pazienti che assumevano ancora Candesartan Mylan Generics (89%) erano arrivati alla dose target di 32 mg.

Nello studio CHARM-alternative, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo (hazard ratio (HR) 0,77 (95% CI 0,67 -0,89, p<0,001). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 23%. 33% dei pazienti in trattamento con candesartan (95% CI: da 30.1 a 36.0) e 40.0% dei pazienti trattati con placebo (95% CI; da 37,0 a 43.1) hanno sperimentato questo endpoint, differenza assoluta 7,0% (95% CI: da 11.2 a 2.8). È stato necessario trattare per tutta la durata dello studio 14 pazienti per prevenire in un paziente la morte per eventi cardiovascolari o l'ospedalizzazione per il trattamento dello scompenso cardiaco. L'end-point combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per CHF è stato a sua volta significativamente ridotto con candesartan (HR 0,80, 95% CI da 0,70 a 0,92, p=0,001). 36,6% dei pazienti in trattamento con candesartan (95% CI: da 33,7 a 39,7) e 42,7% dei pazienti trattati con placebo (95% CI; da 39,6 a 45,8) hanno sperimentato questo endpoint, differenza assoluta 6,0% (95% CI: da 10.3 a 1.8). Sia la mortalità che la morbilità (ospedalizzazione per CHF), entrambe componenti di questi end-point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con Candesartan Mylan Generics ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA (p=0,008).

Nello studio CHARM-Added, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo (HR 0,85, 95% CI da 0,75 a 0,96, p=0,011). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 15%. 37,9% dei pazienti in trattamento con candesartan (95% CI: da 35,2 a 40,6) e 42,3% dei pazienti trattati con placebo (95% CI; da 39,6 a 45,1) hanno sperimentato questo endpoint, differenza assoluta 4,4% (95% CI: da 8,2 a 0,6). È stato necessario trattare per tutta la durata dello studio 23 pazienti per prevenire in un paziente la morte per eventi cardiovascolari o l'ospedalizzazione per il trattamento dello scompenso cardiaco. L'end-point combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per CHF è stato a sua volta significativamente ridotto con candesartan (HR 0,87, 95% CI da 0,78 a 0,98, p=0,021). 42,2% dei pazienti in trattamento con candesartan (95% CI: da 39,5 a 45,0) e 46,1% dei pazienti trattati con placebo (95% CI; da 43,4 a 48,9) hanno sperimentato questo endpoint, differenza assoluta 3,9% (95% CI: da 7,8 a 0,1). Sia la mortalità che la morbilità, entrambe componenti di questi end-point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con Candesartan Mylan Generics ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA (p=0,020).

Nello studio CHARM-preserved non è stata ottenuta una riduzione statisticamente significativa dell'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF (HR 0,89, 95% CI da 0,77 a 1,03, p=0,118).

La mortalità per tutte le cause non è stata statisticamente significativa quando esaminata separatamente per ciascuno dei tre studi CHARM. Tuttavia la mortalità per tutte le cause è stata valutata anche in gruppi di popolazioni, negli studi CHARM-alternative e CHARM-added (HR 0,88, 95% CI da 0,79 a 0,98, p=0,018) e in tutti e tre gli studi (HR 0,91, 95% CI da 0,83 a 1,00, p=0,055).

Gli effetti benefici di candesartan sono stati consistenti, indipendentemente da età, sesso e terapie concomitanti. Candesartan è stato efficace anche in pazienti che assumevano sia beta-bloccanti che

ACE-inibitori allo stesso tempo e il beneficio è stato ottenuto sia che i pazienti assumessero o meno ACE-inibitori alla dose target raccomandata dalle linee guida di trattamento.

Nei pazienti con CHF e ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra, LVEF <40%), candesartan diminuisce la resistenza vascolare sistemica e la pressione capillare polmonare d'incuneamento, aumenta l'attività della renina plasmatica e la concentrazione dell'angiotensina II, e riduce i livelli di aldosterone.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

A seguito di somministrazione orale, Candesartan Mylan Generics viene convertito nella sostanza attivacandesartan. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 40% dopo somministrazione di una soluzione orale di Candesartan Mylan Generics. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse, confrontata con la stessa soluzione orale, è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. La biodisponibilità assoluta stimata della compressa è quindi del 14%. I valori medi di concentrazione al picco (C_{max}) sono raggiunti in 3-4 ore dall'assunzione. Le concentrazioni sieriche di candesartan aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi nel range terapeutico. Nessuna differenza nella farmacocinetica di candesartan è stata osservata nei due sessi. L'area sotto la curva (AUC) del candesartan non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa.

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

La biodisponibilità del candesartan non viene influenzata dal cibo.

Biotrasformazione ed eliminazione

Candesartan viene eliminato quasi interamente immodificato per via urinaria e biliare e solo in misura minore attraverso il metabolismo epatico. Gli studi di interazione disponibili non indicano alcun effetto su CYP2C9 e CYP3A4. Sulla base di dati *in vitro*, non si prevede alcuna interazione *in vivo* con medicinali il cui metabolismo dipende da isoenzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450. L'emivita terminale è di circa 9 ore. Non si osserva accumulo a seguito di dosi ripetute.

La clearance totale plasmatica di candesartan è circa 0,37 ml/min/kg, con una clearance renale di circa 0,19 ml/min/kg. L'escrezione renale di candesartan avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di dose orale di Candesartan Mylan Generics 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 ritrova nelle feci come candesartan e il 10% come metabolita inattivo.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

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

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

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

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche del candesartan sono state valutate nei bambini ipertesi di età da 1 a <6 anni e da 6 a <17 anni in due studi dosaggio singolo PK.

Nei bambini di età compresa tra 1 e <6 anni, 10 bambini di peso da 10 a <25 kg hanno ricevuto una dose singola di 0,2 mg / kg, sospensione orale. Non c'era alcuna correlazione tra C_{max} e AUC con l'età o il peso. Nessun dato sulla clearance è stato raccolto, quindi la possibilità di una correlazione tra la clearance e peso / età in questa popolazione è sconosciuta.

Nei bambini di età compresa tra 6 e <17 anni, 22 bambini hanno ricevuto una singola dose di 16 mg compresse. Non c'era alcuna correlazione tra C_{max} e AUC con l'età. Tuttavia il peso sembra essere correlato significativamente con C_{max} ($p = 0.012$) e AUC ($p = 0,011$). Nessun dato sulla clearance, è stato raccolto, quindi la possibilità di una correlazione tra la clearance e peso / età in questa popolazione è sconosciuta.

Bambini > 6 anni di età avevano un'esposizione simile agli adulti in seguito a somministrazione della stessa dose.

La farmacocinetica di candesartan cilexetil non è stata studiata nei pazienti pediatrici <1 anno di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stata osservata alcuna tossicità sistemica anomala o a livello degli organi bersaglio a dosi clinicamente rilevanti. In studi preclinici di sicurezza, candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri eritrocitari a dosi elevate nei topi, ratti, cani e scimmie, causando una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono stati indotti da candesartan e possono essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari. È stato considerato che queste modificazioni possano essere state causate dall'azione farmacologica di candesartan. Con dosi terapeutiche di candesartan nell'uomo, la suddetta iperplasia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza.

In studi preclinici in ratti normotesi neonati e giovani, candesartan ha causato una riduzione del peso corporeo e peso del cuore. Come in animali adulti, questi effetti sono considerati il risultato dell'azione farmacologica di candesartan. Alla dose minima di 10 mg / kg l'esposizione a candesartan era tra 12 e 78 volte i livelli riscontrati nei bambini di età da 1 a <6 che hanno ricevuto candesartan alla dose di 0,2 mg / kg e da 7 a 54 volte quelli trovati nei bambini di età compresa 6 a <17 che hanno ricevuto candesartan cilexetil alla dose di 16 mg. Dal momento che non è stato identificato un livello al quale non si ha effetto, il margine di sicurezza per gli effetti sul peso del cuore e la rilevanza clinica del risultato sono non noti.

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

I dati di mutagenesi in vitro e in vivo indicano che candesartan non esercita attività mutagenica o clastogenica in condizioni di uso clinico. Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone gioca un ruolo critico nello sviluppo del rene nell'utero. Il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone ha dimostrato di portare allo sviluppo renale anormale in topi molto giovani. La somministrazione di farmaci che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone possono alterare lo sviluppo renale normale. Pertanto,

bambini di età inferiore ad 1 anno non dovrebbero ricevere candesartan cilexetil (vedere paragrafo 4.3).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carmellosa calcica
Idrossipropilcellulosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Mannitolo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto della confezione

Candesartan Mylan Generics 8 mg, 16 mg & 32 mg compresse:

Bliester in alluminio -OPA-alluminio-PVC contenuto in un sacchetto laminato, unitamente al sacchetto di essiccante oppure bliester PVC/ Alluminio: confezione da 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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. 040969014 “8 mg compresse” 28 compresse in bliester OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040969026 “16 mg compresse” 28 compresse in bliester OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040969038 “32 mg compresse” 28 compresse in bliester OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040969040 “8 mg compresse” 28 compresse in bliester PVC/Al
AIC n. 040969053 “16 mg compresse” 28 compresse in bliester PVC/Al
AIC n. 040969065 “32 mg compresse” 28 compresse in bliester PVC/Al

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco