

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan e Idroclorotiazide Mylan 32 mg/12,5 mg compresse [per 32 mg/12,5 mg]  
Candesartan e Idroclorotiazide Mylan 32 mg/25 mg compresse [per 32 mg/25 mg]

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Candesartan e Idroclorotiazide Mylan 32 mg/12,5 mg contiene 32 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide.

#### Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa contiene 218,37 mg di lattosio monoidrato. [Per 32 mg/12,5 mg]

Ogni compressa di Candesartan e Idroclorotiazide Mylan 32 mg/25 mg contiene 32 mg di candesartan cilexetil e 25 mg di idroclorotiazide.

#### Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa contiene 205,87 mg di lattosio monoidrato. [Per 32 mg/25 mg]

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse in Candesartan e Idroclorotiazide Mylan 32 mg/12,5 mg sono di colore giallo, screziate, rotonde, biconvesse, con "CH" impresso al di sopra della linea di incisione e "3" al di sotto della linea di incisione su di un lato della compressa e con "M" impresso sull'altro lato. Ogni compressa ha un diametro di circa 9,5 mm. [Per 32 mg/12,5 mg]

Le compresse in Candesartan e Idroclorotiazide Mylan 32 mg/25 mg sono di color pesca, screziate, rotonde, biconvesse, con "CH" impresso al di sopra della linea di incisione e "4" al di sotto della linea di incisione su di un lato della compressa e con "M" impresso sull'altro lato. Ogni compressa ha un diametro di circa 9,5 mm. [Per 32 mg/25 mg]

La linea di frattura non è destinata alla rottura della compressa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Candesartan Cilexetil/Idroclorotiazide è indicato per:

il trattamento dell'ipertensione primaria in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non viene controllata in modo ottimale da candesartan cilexetil o idroclorotiazide in monoterapia (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata di Candesartan e Idroclorotiazide Mylan 32 mg/12,5 mg è di 1 compressa una volta al giorno. [Per 32 mg/12,5 mg]

La dose raccomandata di Candesartan e Idroclorotiazide Mylan 32 mg/25 mg è di 1 compressa una volta al giorno. [Per 32 mg/25 mg]

Si raccomanda la titolazione dei singoli componenti (candesartan cilexetil e idroclorotiazide). Quando appropriato sotto il profilo clinico si consideri il passaggio diretto dalla monoterapia alla terapia con candesartan cilexetil/idroclorotiazide. È raccomandata una titolazione della dose di candesartan cilexetil quando si passa dalla monoterapia con idroclorotiazide. Candesartan e Idroclorotiazide Mylan può essere somministrato a pazienti la cui pressione arteriosa non è controllata in modo ottimale dalla monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide o con candesartan cilexetil /idroclorotiazide a dosaggi inferiori (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento posologico negli anziani.

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

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

#### *Pazienti con danno renale*

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

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

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Si raccomanda la titolazione della dose di candesartan cilexetil nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

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

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di candesartan cilexetil/idroclorotiazide nei bambini appena nati e fino ai 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Candesartan e Idroclorotiazide Mylan può essere assunto con o senza cibo.  
La biodisponibilità del candesartan non viene influenzata dal cibo.

Non c'è alcuna interazione clinicamente significativa 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 medicinali derivati dalle sulfonamidi. L'idroclorotiazide è un medicinale derivato dalle sulfonamidi.

- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4. e 4.6)
- Grave danno renale (clearance della creatinina  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA).
- Grave compromissione epatica e/o colestasi.
- Ipopotassiemia e ipercalcemia refrattarie.
- Gotta.
- L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Mylan 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).

##### *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 cilexetil/idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.3).

##### *Trapianto di rene*

L'esperienza clinica riguardo l'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto renale è limitata.

##### *Stenosi dell'arteria renale*

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

##### *Deplezione del volume intravascolare*

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

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

Esiste l'evidenza 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 l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

#### *Anestesia e intervento chirurgico*

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

#### *Compromissione epatica*

I tiazidici devono essere usati con prudenza in pazienti con funzionalità epatica ridotta o malattia epatica progressiva, poiché minime alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono causare coma epatico. Non esiste esperienza clinica con candesartan cilexetil/idroclorotiazide in pazienti con compromissione epatica.

#### *Stenosi delle valvole aortica e mitrale (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)*

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

#### *Iperaldosteronismo primario*

I pazienti affetti da iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono a farmaci ipotensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, l'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide non è raccomandato in questa popolazione.

#### *Squilibrio elettrolitico*

Si deve effettuare ad intervalli appropriati il controllo periodico degli elettroliti sierici.

I tiazidici, incluso l'idroclorotiazide, possono provocare squilibrio idrico o elettrolitico (ipercalcemia, ipopotassiemia, iposodiemia, ipomagnesiemia e alcalosi ipocloremica).

I diuretici tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare un incremento leggero e intermittente di calcio sierico.

Un'ipercalcemia marcata può essere un segno di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere sospesi prima di eseguire i test per la funzionalità paratiroidea.

L'idroclorotiazide aumenta in maniera dose-dipendente l'escrezione urinaria di potassio che può indurre ipopotassiemia. Questo effetto dell'idroclorotiazide sembra meno evidente quando viene associato a candesartan cilexetil. Il rischio di ipopotassiemia può essere aumentato nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi veloce, nei pazienti con assunzione inadeguata di elettroliti per via orale e nei pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi od ormone adrenocorticotropo (ACTH).

Il trattamento con candesartan cilexetil può causare iperpotassiemia, specialmente in presenza di insufficienza cardiaca e/o danno renale. L'uso concomitante di candesartan cilexetil/idroclorotiazide con ACE inibitori, aliskieren diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti salini contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (per es. eparina sodica, co-trimoxazolo anche noto come trimetoprim/sulfametoxazolo) può portare ad aumenti del potassio sierico. I livelli di potassio devono essere monitorati nel modo appropriato.

I tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può determinare ipomagnesiemia.

#### *Effetti metabolici ed endocrini*

Il trattamento con un diuretico tiazidico può ridurre la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto l'aggiustamento del dosaggio dei medicinali antidiabetici, inclusa l'insulina. Un diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidici. Aumenti nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati

associati alla terapia diuretica a base di tiazidici. Alle dosi contenute in questo medicinale (32 mg/12,5 mg, 32 mg/25 mg) sono stati riportati solo effetti minimi. I diuretici tiazidici aumentano la concentrazione sierica di acido urico e possono causare gotta in pazienti predisposti.

#### *Fotosensibilità*

Casi di reazioni da fotosensibilizzazione sono stati segnalati con l'uso di diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Nel caso si manifesti una reazione di fotosensibilità si raccomanda di interrompere il trattamento. Qualora sia necessario riprendere il trattamento, si raccomanda di proteggere le parti del corpo esposte alla luce del sole o ai raggi UVA artificiali.

#### *ASPETTI GENERALI*

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

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale, ma sono più probabili nei primi.

Con l'uso dei diuretici tiazidici è stata segnalata esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

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

#### *Gravidanza*

La terapia con AIIRA non deve essere iniziata durante la gravidanza. Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare ad un trattamento antiipertensivo 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 diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedi 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 totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

I composti che sono stati sperimentati negli studi di farmacocinetica clinica includono warfarin, digossina, contraccettivi orali (ad es. etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide e nifedipina. In questi studi non sono state identificate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

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

L'uso concomitante di candesartan cilexetil/idroclorotiazide e diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio o sostituti salini contenenti potassio o altri medicinali che possono innalzare i livelli sierici di potassio (per es. eparina sodica, co-trimoxazolo anche noto come trimetoprim/sulfametoxazolo) può portare ad aumenti della potassiemia. Il monitoraggio della potassiemia deve essere effettuato in maniera appropriata (vedere paragrafo 4.4).

Ipotassiemia e ipomagnesiemia indotte da diuretici predispongono ai potenziali effetti cardi tossici dei glicosidi digitalici e degli antiaritmici. Si raccomanda un controllo periodico dei livelli di potassio sierico quando candesartan cilexetil/idroclorotiazide viene somministrato con tali farmaci e con i seguenti medicinali che possono indurre torsioni di punta:

- Farmaci antiaritmici di classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- Farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- Alcuni antipsicotici (per es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- Altri (per es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina e.v.)

Sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o idroclorotiazide. Un effetto simile è stato riportato anche con gli AIIRA. Non è raccomandato l'uso di candesartan ed idroclorotiazide con il litio. In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Quando gli AIIRA vengono somministrati contemporaneamente a medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS) (ad es. inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (>3 g/die) e FANS non selettivi) può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo.

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di antagonisti dei recettori dell'Angiotensina II e FANS può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, includendo una possibile insufficienza renale acuta, ed un aumento del potassio sierico, soprattutto nei pazienti con precedente scarsa funzionalità renale. L'associazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto nelle persone anziane. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante ed in seguito periodicamente.

L'effetto diuretico, natriuretico ed antiipertensivo dell'idroclorotiazide è attenuato dai farmaci antiinfiammatori non steroidei (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 di idroclorotiazide è ridotto da colestipolo o colestiramina.

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

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

L'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere incrementato dai tiazidi.

Gli agenti anticolinergici (es. atropina, biperiden) possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

I tiazidici possono aumentare il rischio di effetti avversi causati dall'amantadina.

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

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

Il trattamento con un diuretico tiazidico può ridurre la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un adeguamento posologico dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale secondaria all'uso dell'idroclorotiazide.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

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

L'uso degli AIIRAs non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRAs 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 in seguito all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli AIIRA, simili rischi possono esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo 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 diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce fetotossicità nell'uomo (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere anche paragrafo 5.3).

Nel caso in cui si sia verificata un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedi anche paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide:*

Esiste una limitata esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente nel corso del primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre potrebbe compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti sul feto e sul neonato, quali ittero, disordini dell'equilibrio degli elettroliti e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzata per trattare l'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per trattare l'ipertensione essenziale in donne gravide, salvo nelle rare situazioni in cui nessun altro trattamento possa essere usato.

#### Allattamento

##### *Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIRA):*

Poiché non sono disponibili informazioni riguardo l'uso di candesartan cilexetil durante l'allattamento, non se ne raccomanda l'uso ed è preferibile sono preferibili trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza, soprattutto se si stanno allattando neonati o prematuri.

#### *Idroclorotiazide:*

L'idroclorotiazide è escreta nel latte materno umano in piccole quantità. I tiazidici, causando intensa diuresi ad alte dosi, possono inibire la produzione di latte. L'uso dell'idroclorotiazide durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

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

Non sono stati condotti studi relativamente agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari.

In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, si deve tenere in considerazione che, durante il trattamento con candesartan cilexetil/idroclorotiazide, possono occasionalmente verificarsi vertigini o stanchezza.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

La sospensione del trattamento dovuta ad eventi avversi è stata simile con candesartan cilexetil/idroclorotiazide (2,3-3.3%) e placebo (2.7-4.3%).

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



La tabella sottostante presenta le reazioni avverse con candesartan cilexetil da studi clinici e dall'esperienza post-marketing. Da un'analisi complessiva dei dati ottenuti da studi clinici su pazienti ipertesi, le reazioni avverse con candesartan cilexetil sono state definite sulla base dell'incidenza di eventi avversi con candesartan cilexetil almeno dell'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo:

Le frequenze usate nelle tabelle in tutto il paragrafo 4.8 sono: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Infezioni ed infestazioni	Comune	infezione delle vie respiratorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperpotassiemia, iposodiemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri/vertigini, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	tosse
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
	Non nota	Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, funzione epatica anormale o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, eruzione cutanea, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Dolore dorsale, artralgia, mialgia
Patologie renali ed urinarie	Molto raro	Danno renale inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedi paragrafo 4.4)

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</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	Raro	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, depressione midollare, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperglicemia, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (inclusa iposodiemia e ipopotassiemia)
Disturbi psichiatrici	Raro	Disturbi del sonno, depressione, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sensazione di testa leggera, vertigini
	Raro	parestesia
Patologie dell'occhio	Raro	visione offuscata transitoria
	Non nota	Effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad

		angolo chiuso
Patologie cardiache	Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione posturale
	Raro	angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Distress respiratorio (inclusi polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Anoressia, perdita dell'appetito, irritazione gastrica, diarrea, stipsi
	Raro	pancreatite
Patologie epatobiliari	Raro	ittero (ittero colestatico intraepatico)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea, orticaria, reazioni di fotosensibilità
	Raro	Necrolisi epidermale tossica
	Non nota	Lupus eritematoso sistemico Lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	spasmi muscolari
Patologie renali ed urinarie	Comune	Glicosuria
	Raro	Disfunzione renale e nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	debolezza
	Raro	Febbre
Esami diagnostici	Comune	Aumento dei livelli di colesterolo e dei trigliceridi
	Raro	Aumenti dell'azoto ureico e della 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 di 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 capogiro. Nelle segnalazioni individuali di sovradosaggio (fino a 672 mg di candesartan cilexetil), il recupero del paziente è avvenuto senza conseguenze.

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

#### *Trattamento*

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con candesartan cilexetil/idroclorotiazide. In caso di sovradosaggio si consiglia, comunque, di intraprendere le seguenti misure.

Quando indicato, si deve prendere in considerazione l'induzione del vomito o la lavanda gastrica. Se dovesse insorgere ipotensione sintomatica, si deve istituire un trattamento sintomatico e monitorare le funzioni vitali. Il paziente deve essere posto in posizione supina con le gambe sollevate. Se questo non fosse sufficiente, il volume plasmatico deve essere incrementato tramite infusione di soluzione salina isotonica. Gli elettroliti sierici e l'equilibrio acido-base devono essere monitorati e corretti, se necessario. I medicinali simpaticomimetici possono essere somministrati se le misure summenzionate non sono insufficienti.

Il candesartan non può essere rimosso tramite emodialisi. Non è nota la quantità di idroclorotiazide che può essere rimossa tramite emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo di azione

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

#### 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 AT<sub>1</sub>, con stretto legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività agonista.

Candesartan non influenza l'ACE o altri sistemi enzimatici di solito associati all'uso degli ACE-inibitori. Poiché non c'è alcun effetto sulla degradazione delle chinine o sul metabolismo di altre sostanze, come la sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (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 né blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori AT<sub>1</sub> si manifesta con aumenti dose-correlati dei livelli plasmatici di renina, angiotensina I e angiotensina II, e con un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti di candesartan cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg), una volta al giorno, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3.7 anni (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan o placebo con altri trattamenti antiipertensivi aggiunti 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, CI al 95% da 0.75 a 1.06, p= 0,19).

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

Ampi studi clinici hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità 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 (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Candesartan e idroclorotiazide hanno effetti antiipertensivi additivi.

Nei pazienti ipertesi, le compresse di candesartan cilexetil/idroclorotiazide causano 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 effetti rebound dopo la sospensione del trattamento. Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil/idroclorotiazide, l'inizio dell'effetto antiipertensivo insorge generalmente entro 2 ore. Nel trattamento continuato, il massimo effetto antiipertensivo sulla 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 ed omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore, con una piccola differenza tra l'effetto di picco e quello di valle durante l'intervallo fra dosi. In uno studio randomizzato, in doppio-cieco, candesartan cilexetil/idroclorotiazide 16 mg/12,5 mg somministrato una volta al giorno, ha ridotto in modo significativamente maggiore la pressione arteriosa ed ha controllato un maggior numero di pazienti rispetto all'associazione losartan/idroclorotiazide 50 mg/12,5 mg una volta al giorno.

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

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

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

Candesartan cilexetil/idroclorotiazide è altrettanto efficace nei pazienti a prescindere dall'età e dal sesso.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoingTelmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephrology 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 ed idroclorotiazide non produce un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di entrambe le sostanze.

### Assorbimento e distribuzione

#### *Candesartan cilexetil*

A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta di candesartan è approssimativamente del 40% dopo somministrazione di una soluzione orale di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse di candesartan cilexetil confrontata con la soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. La concentrazione sierica di picco media ( $C_{max}$ ) è raggiunta 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. Non sono state osservate differenze correlate al sesso nella farmacocinetica candesartan. L'area sotto la curva (AUC) della concentrazione sierica nel tempo di candesartan non è influenzata dal cibo in maniera significativa.

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

#### *Idroclorotiazide*

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

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

### Biotrasformazione ed eliminazione

#### *Candesartan cilexetil*

Candesartan viene principalmente eliminato immodificato per via urinaria e biliare e solo in misura minore attraverso il metabolismo epatico (CYP2C9). Gli studi di interazione disponibili non indicano alcun effetto su CYP2C9 e CYP3A4. Sulla base di dati *in vitro*, non sono attese interazioni *in vivo* con farmaci il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. L'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) di candesartan è di circa 9 ore. Non si osserva accumulo a seguito di dosi ripetute. L'emivita di candesartan rimane immodificata (approssimativamente 9 ore) dopo somministrazione di candesartan cilexetil in combinazione con idroclorotiazide. Nessun accumulo addizionale di candesartan si manifesta dopo somministrazioni ripetute della combinazione rispetto alla monoterapia.

La clearance totale plasmatica di candesartan è circa 0,37 ml/min/kg, con una clearance renale di circa 0,19 ml/min/kg. L'eliminazione renale di candesartan avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di dose orale di candesartan cilexetil marcato  $^{14}\text{C}$ , circa il 26% della dose è escreta nelle urine come candesartan e il 7% come metabolita inattivo, mentre circa il 56% della dose si trova nelle feci come candesartan e il 10% come metabolita inattivo.

#### *Idroclorotiazide*

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

### Farmacocinetica in popolazioni speciali

#### *Candesartan cilexetil*

Nei soggetti 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 la somministrazione di una stessa dose di candesartan cilexetil/idroclorotiazide nei pazienti giovani e anziani (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con danno renale da lieve a moderato, la  $C_{\max}$  e la AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e il 70%, ma il  $t_{1/2}$  terminale non è risultato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. Le variazioni corrispondenti in pazienti con grave danno renale sono state pari rispettivamente a circa il 50% e il 110%. Il  $t_{1/2}$  terminale di candesartan è risultato approssimativamente raddoppiato in pazienti con grave danno renale. La farmacocinetica nei pazienti in emodialisi è risultata simile a quella dei pazienti con grave danno renale.

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

#### *Idroclorotiazide*

Il  $t_{1/2}$  terminale di idroclorotiazide è prolungato nei pazienti con danno 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. Candesartan ha causato una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come rigenerazione, dilatazione e basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono stati indotti da candesartan e potrebbero essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. L'aggiunta di idroclorotiazide potenzia la nefrotossicità di candesartan. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. Queste modificazioni possono essere considerate come conseguenti all'azione farmacologica di candesartan e di scarsa rilevanza clinica.

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

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Candesartan e Idroclorotiazide Mylan 32 mg/12,5 mg compresse contiene: [Per 32 mg/12,5 mg]

lattosio monoidrato,  
Carmellosa calcica,  
gliceril monostearato,  
Idrossipropilcellulosa,  
Ferro ossido giallo (E 172),  
Amido di mais,  
Magnesio stearato

Candesartan e Idroclorotiazide Mylan 32 mg/25 mg compresse contiene: [Per 32 mg/25 mg]

lattosio monoidrato,  
Carmellosa calcica,  
gliceril monostearato,  
Idrossipropilcellulosa,  
Ferro ossido giallo (E 172),  
Ferro ossido rosso (E172),  
Amido di mais,  
magnesio stearato

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura (per il flacone in HDPE): 90 giorni.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

*Blister:*

Conservare nella confezione originale.

*Flacone:*

Tenere il contenitore ermeticamente chiuso. Non rimuovere l'essiccante contenuto nel flacone.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore.

Confezione blister in OPA-Alluminio-PVC/Alluminio. Confezioni: 10, 14, 28, 56 e 98 compresse.

Blister in PVC/Alluminio. Confezioni: 14, 15, 28, 56 e 98 compresse.

Confezione calendario da 14, 28 e 56 compresse.

Flacone in HDPE bianco opaco con tappo a vite bianco opaco completo di cotone assorbente ed essiccante. Confezioni: 14, 30, 56 e 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e 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, Italia

### 8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043485010 - " 32mg/12,5mg Compresse " 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485022 - " 32mg/12,5mg Compresse " 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485034 - " 32mg/12,5mg Compresse " 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485046 - " 32mg/12,5mg Compresse " 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485059 - " 32mg/12,5mg Compresse " 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485061 - " 32mg/12,5mg Compresse " 14 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485073 - " 32mg/12,5mg Compresse " 15 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485085 - " 32mg/12,5mg Compresse " 28 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485097 - " 32mg/12,5mg Compresse " 56 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485109 - " 32mg/12,5mg Compresse " 98 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485111 - " 32mg/12,5mg Compresse " 14 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485123 - " 32mg/12,5mg Compresse " 28 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485135 - " 32mg/12,5mg Compresse " 56 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485147 - " 32mg/12,5mg Compresse " 14 Compresse In Flacone Hdpe  
043485150 - " 32mg/12,5mg Compresse " 30 Compresse In Flacone Hdpe  
043485162 - " 32mg/12,5mg Compresse " 56 Compresse In Flacone Hdpe  
043485174 - " 32mg/12,5mg Compresse " 90 Compresse In Flacone Hdpe  
043485186 - " 32mg/25mg Compresse " 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485198 - " 32mg/25mg Compresse " 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485200 - " 32mg/25mg Compresse " 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485212 - " 32mg/25mg Compresse " 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

16

16



043485224 - " 32mg/25mg Compresse " 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485236 - " 32mg/25mg Compresse " 14 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485248 - " 32mg/25mg Compresse " 15 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485251 - " 32mg/25mg Compresse " 28 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485263 - " 32mg/25mg Compresse " 56 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485275 - " 32mg/25mg Compresse " 98 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485287 - " 32mg/25mg Compresse " 14 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485299 - " 32mg/25mg Compresse " 28 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485301 - " 32mg/25mg Compresse " 56 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485313 - " 32mg/25mg Compresse " 14 Compresse In Flacone Hdpe  
043485325 - " 32mg/25mg Compresse " 30 Compresse In Flacone Hdpe  
043485337 - " 32mg/25mg Compresse " 56 Compresse In Flacone Hdpe  
043485349 - " 32mg/25mg Compresse " 90 Compresse In Flacone Hdpe  
043485010 - " 32mg/12,5mg Compresse " 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485022 - " 32mg/12,5mg Compresse " 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485034 - " 32mg/12,5mg Compresse " 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485046 - " 32mg/12,5mg Compresse " 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485059 - " 32mg/12,5mg Compresse " 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485061 - " 32mg/12,5mg Compresse " 14 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485073 - " 32mg/12,5mg Compresse " 15 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485085 - " 32mg/12,5mg Compresse " 28 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485097 - " 32mg/12,5mg Compresse " 56 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485109 - " 32mg/12,5mg Compresse " 98 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485111 - " 32mg/12,5mg Compresse " 14 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485123 - " 32mg/12,5mg Compresse " 28 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485135 - " 32mg/12,5mg Compresse " 56 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485147 - " 32mg/12,5mg Compresse " 14 Compresse In Flacone Hdpe  
043485150 - " 32mg/12,5mg Compresse " 30 Compresse In Flacone Hdpe  
043485162 - " 32mg/12,5mg Compresse " 56 Compresse In Flacone Hdpe  
043485174 - " 32mg/12,5mg Compresse " 90 Compresse In Flacone Hdpe  
043485186 - " 32mg/25mg Compresse " 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485198 - " 32mg/25mg Compresse " 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485200 - " 32mg/25mg Compresse " 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485212 - " 32mg/25mg Compresse " 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485224 - " 32mg/25mg Compresse " 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
043485236 - " 32mg/25mg Compresse " 14 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485248 - " 32mg/25mg Compresse " 15 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485251 - " 32mg/25mg Compresse " 28 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485263 - " 32mg/25mg Compresse " 56 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485275 - " 32mg/25mg Compresse " 98 Compresse In Blister Pvc/Al  
043485287 - " 32mg/25mg Compresse " 14 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485299 - " 32mg/25mg Compresse " 28 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485301 - " 32mg/25mg Compresse " 56 Compresse In Blister Pvc/Al Confezione Calendario  
043485313 - " 32mg/25mg Compresse " 14 Compresse In Flacone Hdpe  
043485325 - " 32mg/25mg Compresse " 30 Compresse In Flacone Hdpe  
043485337 - " 32mg/25mg Compresse " 56 Compresse In Flacone Hdpe  
043485349 - " 32mg/25mg Compresse " 90 Compresse In Flacone Hdpe

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

Data della prima autorizzazione: 22 aprile 2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco