

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan Pensa 8 mg compresse

Candesartan Pensa 16 mg compresse

Candesartan Pensa 32 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Candesartan Pensa 8 mg compresse: ogni compressa contiene 8 mg di candesartan cilexetil.

Candesartan Pensa 16 mg compresse: ogni compressa contiene 16 mg di candesartan cilexetil.

Candesartan Pensa 32 mg compresse: ogni compressa contiene 32 mg di candesartan cilexetil.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa da 8 mg contiene 54,8 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa da 16 mg contiene 109,6 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa da 32 mg contiene 219,2 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Le compresse di Candesartan Pensa 8 mg sono compresse rosa, rotonde, smussate con linea di frattura dal diametro di 6,5 mm.

Le compresse di Candesartan Pensa 16 mg sono compresse rosa, rotonde, con linea di frattura dal diametro di 7,0 mm.

Le compresse di Candesartan Pensa 32 mg sono compresse rosa, rotonde, con linea di frattura dal diametro di 9,5 mm.

Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 15/02/2017

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

## 4.1 Indicazioni terapeutiche

Candesartan Pensa è indicato per:

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

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

Il trattamento di pazienti adulti con insufficienza cardiaca e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ ) quando gli ACE-inibitori non sono tollerati o come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, nonostante la terapia ottimale, quando gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non sono tollerati (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### *Dosaggio nell'ipertensione*

La dose iniziale raccomandata e la dose abituale di mantenimento di Candesartan Pensa è di 8 mg una volta al giorno. Il massimo effetto antipertensivo si ottiene entro 4 settimane. In alcuni pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 16 mg una volta al giorno e per un massimo di 32 mg una volta al giorno. La terapia deve essere regolata in base alla risposta della pressione sanguigna.

Candesartan Pensa può anche essere somministrato con altri farmaci antipertensivi. L'aggiunta di idroclorotiazide ha mostrato di avere un effetto additivo antiipertensivo con dosi diverse di Candesartan Pensa (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### *Uso negli anziani*

Nessun aggiustamento iniziale del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

### *Uso nei 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 anche paragrafo 4.4).

### *Pazienti con compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale la dose iniziale è di 4 mg, inclusi i pazienti in emodialisi.

La dose deve essere titolata in base alla risposta. L'esperienza nei pazienti con insufficienza renale molto grave o allo stadio terminale ( $Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min}$ ) è limitata (Vedere paragrafo 4.4).

### *Uso in pazienti con 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 può essere adattata in base alla risposta. Candesartan Pensa è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica e/o colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

### *Uso in pazienti di etnia nera*

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

### **Popolazione pediatrica**

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

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

- Per pazienti di peso < 50 kg: Nei 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  $\geq$  50 kg: Nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 8 mg una volta al giorno e poi a 16 mg una volta al giorno se necessario (vedere paragrafo 5.1).

Dosi superiori a 32 mg non sono state studiate nei 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 funzione renale compromessa), il trattamento con Candesartan Pensa deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e dovrebbe essere considerata una dose iniziale inferiore rispetto alla dose generale di base indicata sopra (vedere paragrafo 4.4).

Candesartan Pensa non è stato studiato nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.4).

### **Pazienti pediatrici di etnia nera**

L'effetto antipertensivo di candesartan è meno pronunciato nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di etnia non nera (vedere paragrafo 5.1).

### **Bambini di età inferiore a 1 anno fino a 6 anni**

- non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni di età. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma nessuna raccomandazione riguardante la posologia può essere fatta.
- Candesartan Pensa 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 Pensa 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 dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre comprendere la valutazione della funzione renale, compreso il monitoraggio della creatinina sierica e potassio.

Candesartan Pensa può essere somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca, tra cui ACE-inibitori, betabloccanti, diuretici e digitalici o un'associazione di questi medicinali. Candesartan Pensa può essere somministrato contemporaneamente a un ACE-inibitore in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, nonostante la terapia standard ottimale per l'insufficienza cardiaca quando gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non sono tollerati. L'associazione di un ACE-inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio e Candesartan Pensa non è raccomandata e deve essere presa in considerazione soltanto dopo aver valutato con attenzione i potenziali rischi e benefici (vedere i paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

### **Popolazioni speciali di pazienti**

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

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

La sicurezza e l'efficacia di Candesartan Pensa in bambini di età compresa dalla nascita ai 18 anni non sono state stabilite nel trattamento dell'insufficienza cardiaca. Non sono disponibili dati.

### **Modo di somministrazione**

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

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Grave compromissione epatica e/o colestasi.

Bambini di età inferiore a 1 anno (vedere paragrafo 5.3).

L'uso concomitante di Candesartan Pensa con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da 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 opportune precauzioni d'impiego**

### **Danno renale**

Documento reso disponibile da AIFA il 15/02/2017

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

Come con altri agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, è possibile prevedere modifiche della funzione renale in pazienti suscettibili trattati con Candesartan Pensa.

Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina, quando Candesartan Pensa viene usato in pazienti ipertesi con funzionalità renale compromessa. L'esperienza è limitata nei pazienti con compromissione renale molto grave o allo stadio terminale (Cl<sub>creatinina</sub> < 15 ml/min). In quei pazienti Candesartan Pensa 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 75 anni o più, e nei pazienti con compromessa funzionalità renale. Durante la titolazione della dose di Candesartan Pensa, 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 µmol/L (> 3 mg/dL).

### **Uso in pazienti pediatrici, inclusi i pazienti con danno renale**

Candesartan Pensa non è stato studiato in bambini con tasso di filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml / min / 1,73m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.2).

### *Terapia concomitante con ACE-inibitori nello scompenso cardiaco*

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare quando Candesartan Pensa viene assunto in associazione con un ACE-inibitore. Anche la tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e candesartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato 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.

### *Emodialisi*

Durante la dialisi la pressione sanguigna può essere particolarmente sensibile al blocco del recettore AT<sub>1</sub> come risultato del ridotto volume plasmatico e dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Perciò Candesartan Pensa deve essere attentamente dosato attraverso il monitoraggio della pressione sanguigna in pazienti in emodialisi.

### *Stenosi dell'arteria renale*

I medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, inclusi gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, 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*

Esiste un'evidenza clinica limitata circa l'uso di Candesartan Pensa in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). 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.

### *Ipotensione*

Durante il trattamento con Candesartan Pensa può verificarsi ipotensione in pazienti con scompenso cardiaco.

Può verificarsi anche in pazienti ipertesi con deplezione del volume intravascolare, come quelli che ricevono alte dosi di diuretici. Cautela deve essere osservata quando si inizia la terapia e deve essere tentata una correzione dell'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 Pensa deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e la riduzione del dosaggio iniziale deve essere presa in considerazione (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 di sostanze vasopressorie.

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

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

### *Iperaldosteronismo primario*

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

### *Iperpotassiemia*

L'uso concomitante del Candesartan Pensa con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (es. eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico nei pazienti ipertesi. Un monitoraggio di potassio deve essere effettuato a seconda dei casi.

In pazienti con insufficienza cardiaca trattati con Candesartan Pensa, si può manifestare iperpotassiemia. Il monitoraggio periodico del potassio sierico è raccomandato. La combinazione di un ACE inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio (es. spironolattone) e Candesartan Pensa non è raccomandato e deve essere presa in considerazione solo dopo attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi.

### *Aspetti Generali*

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

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

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

### Gravidanza

Gli antagonisti dell'angiotensina II non devono essere iniziati durante la gravidanza. A meno che il proseguimento della terapia con antagonisti dell'angiotensina II sia considerato essenziale, nelle pazienti che pianificano una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo che abbia un profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se del caso, una terapia alternativa deve essere iniziata (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Nelle pazienti post-menarca la possibilità di gravidanza deve essere valutata su base regolare. Dovrebbero essere date informazioni adeguate e / o intraprese azioni per prevenire i rischi di esposizione durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

## 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (es. eparina) può aumentare i livelli di potassio. Il monitoraggio del potassio deve essere effettuato a seconda dei casi (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. L'uso del Candesartan Pensa con il litio non è raccomandato. Se l'associazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

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

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico, specialmente in pazienti con preesistente 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.

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).

## Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo nei soggetti adulti.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

L'uso degli antagonisti dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli antagonisti



dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo e 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 un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere anche per questa classe di farmaci. A meno che il proseguimento della terapia con antagonisti dell'angiotensina II sia considerato essenziale, le pazienti che intendono pianificare una gravidanza devono ricorrere al trattamento antipertensivo alternativo che ha un profilo di sicurezza definito per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se del caso, una terapia alternativa dovrebbe essere avviata.

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con antagonisti dell'angiotensina II durante il secondo e terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

In caso di esposizione ad antagonisti dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, è raccomandato un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti dell'angiotensina II devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso del Candesartan Pensa durante l'allattamento, Candesartan Pensa non è raccomandato e trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza durante l'allattamento sono preferibili, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti di candesartan sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, si deve tenere in considerazione che occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento con Candesartan Pensa.

### **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 cilexetil (3,1%) e placebo (3,2%).

Da un'analisi complessiva dei dati ottenuti da studi clinici su pazienti ipertesi, sono state riportate con candesartan cilexetil le seguenti reazioni avverse basate sull'incidenza di eventi avversi con

candesartan cilexetil almeno dell'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo. Secondo questa definizione, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state capogiri / vertigini, mal di testa e infezioni respiratorie.

Nella tabella che segue sono riportate le reazioni avverse derivanti da studi clinici e dall'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 ( $< 1/10.000$ )

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione respiratoria
Patologie del sangue e del sistema linfatico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperkaliemia, iponatremia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri/vertigini, mal di testa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
Patologie epato-biliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, anormale funzione epatica, o epatite
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, eruzione cutanea, orticaria, prurito
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo	Molto raro	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Insufficienza renale, inclusa l'insufficienza renale in pazienti sensibili (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego")

### *Esami diagnostici*

In genere non ci sono state influenze clinicamente rilevanti di Candesartan Pensa 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 Pensa. Comunque, in pazienti con alterata funzionalità 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, da 6 a 18 anni di età, durante 4 settimane di studio di efficacia clinica 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 è nel range comune / non comune. Mentre la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelli degli adulti (vedere tabella sopra); la frequenza di tutti gli eventi avversi sono più elevati nei bambini e negli adolescenti, in particolare:

- Mal di testa, vertigini, e infezione del tratto respiratorio superiore, sono "molto comune" (cioè,  $\geq 1 / 10$ ) nei bambini e "comune" ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ ) negli adulti
- 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.
- L'iperkaliemia, iponatremia e funzionalità epatica anormale sono "non comuni" ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1/100$ ) nei bambini e "molto raro" ( $< 1/10.000$ ) negli adulti
- aritmia sinusale, rinofaringite, piressia sono "comune" (cioè,  $\geq 1 / 100$ ,  $< 1/10$ ) e dolore orofaringeo è "molto comune" (cioè,  $\geq 1 / 10$ ) nei bambini, ma nessun caso è stato riportato negli adulti.

Tuttavia queste sono malattie temporanee e diffuse nell'infanzia.

Il profilo generale di sicurezza di candesartan cilexetil nei pazienti pediatrici non differisce significativamente dal profilo di sicurezza negli adulti.

### **Trattamento dello scompenso cardiaco**

Il profilo di tollerabilità di Candesartan Pensa osservato nei pazienti con scompenso cardiaco è stato coerente con la farmacologia del farmaco e con lo stato di salute dei pazienti. Nel programma clinico CHARM, che ha confrontato Candesartan Pensa a dosaggi fino a 32 mg (n = 3.803) con placebo (n=3.796), il 21% del gruppo trattato con candesartan cilexetil ed il 16,1% del gruppo trattato con placebo ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state iperpotassiemia, ipotensione e insufficienza renale. Questi eventi erano più comuni nei pazienti con più di 70 anni di età, diabetici, o soggetti che hanno ricevuto altri farmaci che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare un ACE inibitore e/o spironolattone.

La tabella che segue riporta le reazioni avverse da studi clinici e dall'esperienza post-marketing.

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperpotassiemia
	Molto raro	Iponatremia
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Capogiro, cefalea
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, eruzione cutanea, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Dolore alla schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Comune	Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

## Esami di laboratorio

Iperkaliemia e insufficienza renale sono comuni nei pazienti trattati con Candesartan Pensa per l'indicazione dello scompenso cardiaco. Il monitoraggio periodico della creatinina sierica e del potassio è raccomandato (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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, le manifestazioni principali da sovradosaggio dovrebbero essere ipotensione sintomatica e vertigini. Nelle segnalazioni individuali di sovradosaggio (fino a 672 mg di candesartan cilexetil), la guarigione del paziente avviene senza conseguenze.

### Modalità di intervento

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 eliminato tramite emodialisi.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione, 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 la stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo 1 (AT<sub>1</sub>).

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco per uso orale. È rapidamente convertito in sostanza attiva, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II, selettivo per i recettori AT<sub>1</sub>, con stretta affinità di legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività agonista.

Candesartan non inibisce l'ACE, che converte l'angiotensina I in angiotensina II e degrada la bradichinina. Non c'è alcun effetto sull'ACE e nessun potenziamento della bradichinina o della sostanza P. Negli studi clinici controllati che hanno confrontato candesartan con gli ACE-inibitori, l'incidenza della tosse è stata più bassa nei pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori (AT<sub>1</sub>) dell'angiotensina II si manifesta con aumenti dose correlati dei livelli plasmatici della renina, dei livelli di angiotensina I e angiotensina II, e con un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

#### *Ipertensione*

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

Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil, generalmente l'inizio dell'effetto antipertensivo 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 cilexetil somministrato una volta al giorno causa una riduzione efficace ed omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore con una piccola differenza nel rapporto valle/picco durante l'intervallo fra dosi. L'effetto antipertensivo e la tollerabilità di candesartan e losartan sono

stati comparati in due studi clinici randomizzati in doppio cieco, su un totale di 1.268 pazienti con ipertensione da lieve a moderata. La riduzione a valle della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) è stata di 13,1/10,5 mmHg con candesartan cilexetil 32 mg somministrato una volta al giorno e 10,0/8,7 mmHg con losartan potassico 100 mg somministrato una volta al giorno (differenza nella riduzione della pressione arteriosa 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Quando candesartan cilexetil viene associato all'idroclorotiazide, si ha una riduzione dei valori pressori di tipo additivo. Un effetto antiipertensivo maggiore è stato osservato anche quando candesartan cilexetil è combinato con amlodipina o felodipina.

I prodotti medicinali che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone hanno un effetto antiipertensivo meno pronunciato in pazienti di etnia nera (popolazione con livelli solitamente bassi di renina) rispetto a pazienti di etnia non nera. Questo si verifica anche nel caso di candesartan. In uno studio clinico in aperto su 5.156 pazienti con ipertensione diastolica, la riduzione della pressione arteriosa durante il trattamento con candesartan è stata significativamente minore nei pazienti di etnia nera, rispetto a quelli di etnia non nera (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 né incrementa il tasso di filtrazione glomerulare, riducendo nel contempo la resistenza vascolare renale e la frazione di filtrazione. In uno studio clinico a 3 mesi in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e microalbuminuria, il trattamento antiipertensivo con candesartan cilexetil 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 cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg), una volta al giorno, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan cilexetil o placebo con altri trattamenti antiipertensivi 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 1000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, intervallo di confidenza al 95% da 0,75 a 1,06,  $p = 0,19$ ).

## **Popolazione pediatrica - ipertensione**

Gli effetti antiipertensivi di candesartan sono stati valutati in bambini ipertesi da 1 a 6 anni e da 6 a 17 anni di età in due studi randomizzati, multicentrici in doppio cieco, di quattro settimane con dosaggi variabili.

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 candesartan cilexetil sospensione 0,05, 0,20 o 0,40

mg / kg una volta al giorno. Il principale metodo di analisi è stato la pendenza della variazione della pressione sanguigna sistolica (SBP) in funzione della dose.

La pressione sanguigna sistolica (SBO) e la pressione diastolica (DBP) sono diminuite a 6,0 / 5,2 a 12,0 / 11,1 mmHg rispetto al basale nei tre dosaggi di candesartan cilexetil. Tuttavia, dal momento che non vi era nessun gruppo placebo, la vera portata dell'effetto della pressione arteriosa rimane incerta portando a una difficile valutazione conclusiva del rapporto beneficio-rischio in questa fascia d'età.

Nei bambini di età compresa tra 6 e 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 < 50 kg, le dosi di candesartan cilexetil sono state 2, 8, o 16 mg una volta al giorno. Nei bambini che pesavano > 50 kg, le dosi di candesartan cilexetil sono state 4, 16 o 32 mg una volta al giorno. Candesartan a dosi ridotte SiSBP da 10,2 mmHg (P <0,0001) e SiDBP (P = 0,0029) di 6,6 mmHg, 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 grande effetto placebo, tutte le singole dosi di Candesartan (e tutte le dosi messe in comune) sono state significativamente superiori al placebo. Una risposta massima in riduzione della pressione arteriosa nei bambini al di sotto e al di sopra di 50 kg è stata raggiunta rispettivamente alle dosi di 8 mg e 16 mg e l'effetto plateau dopo quel punto.

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

### *Scompenso cardiaco*

Il trattamento con candesartan cilexetil riduce la mortalità, riduce l'ospedalizzazione dovuta a scompenso cardiaco e migliora la sintomatologia in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra come dimostrato nello studio Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

Questo studio multinazionale, controllato verso placebo, in doppio-cieco in pazienti con scompenso cardiaco cronico (SCC) di classe funzionale NYHA da II a IV consisteva di tre studi separati:

CHARM-alternative (n=2.028) in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ≤ 40% non trattati con ACE-inibitori a causa di intolleranza (principalmente dovuta a tosse, 72%), CHARM-added (n=2.548) in pazienti con (FEVS) ≤ 40% e trattati con un ACE-inibitore e CHARM-preserved (n=3.023) in pazienti con (FEVS) > 40%. I pazienti che seguivano una terapia di base ottimale per SCC sono stati randomizzati a placebo o candesartan cilexetil (titolato da 4 mg o 8 mg una volta al giorno fino a 32 mg una volta al giorno o alla dose tollerata più elevata, dose media 24 mg) e seguiti per una mediana di 37,7 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento il 63% dei pazienti che assumevano ancora candesartan cilexetil (89%) erano arrivati alla dose target di 32 mg.

Nello studio CHARM-alternative, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per SCC è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo (hazard ratio (HR) 0,77, intervallo di confidenza al 95% da 0,67 a 0,89, p<0,001). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 23%. Dei pazienti trattati con candesartan il 33,0% (95% CI:

30,1-36,0) e dei pazienti trattati con placebo il 40,0% (95% CI: 37,0-43,1) ha sperimentato questo endpoint, con differenza assoluta 7,0% (95% CI: 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 SCC è stato anche significativamente ridotto con candesartan (HR 0,80, intervallo di confidenza al 95% da 0,70 a 0,92,  $p=0,001$ ). Dei pazienti trattati con candesartan il 36,6% (95% CI: 33,7-39,7) e dei pazienti trattati con placebo il 42,7% (95% CI: 39,6-45,8) ha sperimentato questo endpoint, con differenza assoluta 6,0% (95% CI: 10,3 a 1,8).

Sia la mortalità che la morbilità (ospedalizzazione per SCC), entrambe componenti di questi end point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA ( $p=0,008$ ).

Nello studio CHARM-added, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per SCC è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo (HR 0,85, intervallo di confidenza al 95% da 0,75 a 0,96,  $p=0,011$ ). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 15%. Dei pazienti trattati con candesartan il 37,9% (95% CI: 35,2-40,6) e dei pazienti trattati con placebo il 42,3% (95% CI: 39,6-45,1) ha sperimentato questo endpoint, con differenza assoluta 4,4% (95% CI 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 SCC è stato anche significativamente ridotto con candesartan (HR 0,87, intervallo di confidenza al 95% da 0,78 a 0,98,  $p=0,021$ ). Dei pazienti trattati con candesartan il 42,2% (95% CI: 39,5-45,0) e dei pazienti trattati con placebo il 46,1% (95% CI: 43,4-48,9) ha sperimentato questo endpoint, con differenza assoluta 3,9% (95% CI: 7,8-0,1). Sia la mortalità che la morbilità, entrambe componenti di questi end-point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA ( $p=0,020$ ).

Nello studio CHARM-preserved non è stata ottenuta una riduzione statisticamente significativa dell'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per SCC (HR 0,89, intervallo di confidenza al 95% 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, intervallo di confidenza al 95% da 0,79 a 0,98,  $p=0,018$ ) e in tutti e tre gli studi (HR 0,91, intervallo di confidenza al 95% da 0,83 a 1,00,  $p=0,055$ ).

Gli effetti benefici di candesartan sono stati coerenti, indipendentemente da età, sesso e terapie concomitanti. Candesartan è stato efficace anche in pazienti che assumevano sia beta-bloccanti che ACE-inibitori allo stesso tempo, e il beneficio è stato ottenuto sia che i pazienti assumessero o meno ACE-inibitori alla dose target raccomandata dalle linee guida di trattamento.

In pazienti con SCC e ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra, (FEVS) <40%), candesartan diminuisce la resistenza vascolare sistemica e la pressione



capillare polmonare d'incuneamento, aumenta l'attività della renina plasmatica e la concentrazione dell'angiotensina II, e riduce i livelli di aldosterone.

Generale:

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### **Assorbimento e distribuzione**

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

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

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dall'assunzione del cibo.

### **Biotrasformazione ed eliminazione**

Candesartan viene eliminato quasi interamente immodificato per via urinaria e biliare e solo in misura minore attraverso il metabolismo epatico (CYP2C9). Gli studi di interazione disponibili non indicano alcun effetto su CYP2C9 e CYP3A4. Sulla base dei dati in vitro, non ci si aspetterebbe nessuna interazione in vivo con farmaci il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4.

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 cilexetil marcato <sup>14</sup>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.

### **Farmacocinetica in popolazioni speciali**

Negli anziani (età superiore ai 65 anni) sia la  $C_{max}$  che la AUC di candesartan risultano aumentate rispettivamente di circa il 50% e il 80%, 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 Candesarant Pensa nei pazienti giovani e anziani (vedere aragrafo 4.2).

In pazienti con insufficienza renale di grado lieve e moderato, la  $C_{max}$  e la AUC di Candesarant durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 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 di circa il 50% e 110%. Il  $t_{1/2}$  terminale di candesartan è stato approssimativamente raddoppiato in pazienti con alterata funzionalità renale di grado severo. L'AUC di candesartan nei pazienti in emodialisi è stata simile a quella dei pazienti con alterata funzionalità renale di grado severo.

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

### **Popolazione pediatrica**

Le proprietà farmacocinetiche di candesartan sono state valutate in bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 6 anni e da 6 a 17 anni in due studi di singole dosi di PK.

Nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, 10 bambini con un peso da 10 a <25 kg hanno ricevuto una dose singola di 0,2 mg / kg, sospensione orale. Non c'era alcuna correlazione tra la  $C_{max}$  e l'AUC con l'età o il peso. Nessun dato di 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. Non c'era alcuna correlazione tra la  $C_{max}$  e l'AUC con l'età. Tuttavia il peso sembrava essere correlato significativamente con la  $C_{max}$  ( $p = 0,012$ ) e l'AUC ( $p = 0,011$ ). Nessun dato sulla clearance

è stato raccolto, quindi la possibilità di una correlazione tra la clearance e il peso / età in questa popolazione è sconosciuta.

Bambini con età inferiore ai 6 anni avevano un'esposizione simile agli adulti con la stessa dose somministrata.

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

### **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 azotemia e creatinina) sono stati indotti da candesartan e potrebbero essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. È stato considerato che queste modificazioni possano essere state causate dall'azione farmacologica di candesartan. Con dosi terapeutiche di candesartan nell'uomo, la suddetta iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza.

In studi preclinici in ratti normotesi neonatali e giovani candesartan ha causato una riduzione del peso corporeo e del peso del cuore. Come per gli animali adulti, si considera che questi effetti derivino dall'azione farmacologica di candesartan.

Alla dose più bassa di 10 mg / kg l'esposizione al candesartan era compresa tra 12 e 78 volte i livelli riscontrati nei bambini di età compresa da 1 a 6 anni che hanno ricevuto candesartan cilexetil alla dose di 0,2 mg / kg e da 7 a 54 volte superiori a quelli trovati nei bambini di età compresa tra 6 e 17 anni che hanno ricevuto candesartan cilexetil alla dose di 16 mg. Visto che in questi studi, non è stato identificato un livello di efficacia, il margine di sicurezza per gli effetti sul peso del cuore e la rilevanza clinica del risultato è sconosciuta.

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

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

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone svolge 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 medicinali che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone può alterare lo sviluppo renale normale. Pertanto, i bambini di età inferiore a 1 anno non dovrebbe ricevere Candesartan Pensa (vedere paragrafo 4.3).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Eccipienti**

Idrossipropilcellulosa (E463)

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Dietilenglicole-monetilere (Transcutol)

Magnesio stearato

Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione**

Candesartan Pensa 8 mg, 16 mg e 32 mg compresse è disponibile in: blister trasparente ALU / PVC da 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1 (unità singola dose), 56, 98, 98x1 (unità singola dose), 100 e 300 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/02/2017

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

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

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

Pensa Pharma S.p.A.  
Via Ippolito Rosellini, 12  
20124 Milano  
Italia

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

042739019 - "8 MG COMPRESSE" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739021 - "8 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739033 - "8 MG COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739045 - "8 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739058 - "8 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739060 - "8 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739072 - "8 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739084 - "8 MG COMPRESSE" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739096 - "8 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739108 - "8 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739110 - "8 MG COMPRESSE" 98X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739122 - "8 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739134 - "8 MG COMPRESSE" 300 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739146 - "16 MG COMPRESSE" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739159 - "16 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739161 - "16 MG COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739173 - "16 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739185 - "16 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739197 - "16 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739209 - "16 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739211 - "16 MG COMPRESSE" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739223 - "16 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739235 - "16 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739247 - "16 MG COMPRESSE" 98X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739250 - "16 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739262 - "16 MG COMPRESSE" 300 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739274 - "32 MG COMPRESSE" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739286 - "32 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739298 - "32 MG COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739300 - "32 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739312 - "32 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739324 - "32 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739336 - "32 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739348 - "32 MG COMPRESSE" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739351 - "32 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739363 - "32 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

Documento reso disponibile da AIFA il 15/02/2017

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

042739375 - "32 MG COMPRESSE" 98X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739387- "32 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC  
042739399 - "32 MG COMPRESSE" 300 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco