

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 16 mg/12,5 mg compresse

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 32 mg/12,5 mg compresse

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 32 mg/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 16 mg/12,5 mg compresse:

Ogni compressa contiene 16 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa contiene 101,925 mg di lattosio monoidrato.

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 32 mg/12,5 mg compresse:

Ogni compressa contiene 32 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa contiene 216,000 mg di lattosio monoidrato.

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 32 mg/25 mg compresse:

Ogni compressa contiene 32 mg di candesartan cilexetil e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa contiene 203,850 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 16 mg/12,5 mg compresse:

Compresse rosa, non rivestite a forma di capsula, [dimensione 9,8 mm x 4,6 mm], marcate con "J" e "05" separati da una linea di incisione su un lato e lisce con linea di incisione sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 32 mg/12,5 mg compresse:

Compresse rosa, non rivestite di forma ovale, [dimensione 11,3 mm x 6,6 mm], marcate con "J" e "07" separati da una linea di incisione su un lato e lisce con linea di incisione sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 32 mg/25 mg compresse:

Compresse rosa, non rivestite di forma ovale, [dimensione 11,3 mm x 6,6 mm], marcate con "J" e "15" separati da una linea di incisione su un lato e lisce con linea di incisione sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo è indicato per il:

- Trattamento dell'ipertensione primaria in pazienti adulti la cui pressione sanguigna non è controllata in maniera ottimale con candesartan cilexetil o con idroclorotiazide in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia nell'ipertensione

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

Si raccomanda la titolazione della dose con i componenti individuali (candesartan cilexetil e idroclorotiazide). Se clinicamente appropriato, può essere considerato un passaggio diretto dalla monoterapia a Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo. Quando si passa da una monoterapia con idroclorotiazide si raccomanda la titolazione della dose di candesartan cilexetil. Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo può essere somministrato in pazienti la cui pressione sanguigna non è controllata in maniera ottimale con candesartan cilexetil o idroclorotiazide in monoterapia o con candesartan cilexetil e idroclorotiazide a dosi più basse.

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento di dose.

Pazienti con deplezione del volume intravascolare

Si raccomanda di titolare la dose di candesartan cilexetil in pazienti a rischio di ipotensione, quali pazienti con possibile deplezione di volume (per questi pazienti, può essere considerata una dose iniziale di candesartan cilexetil di 4 mg).

Pazienti con danno renale

In pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina di 30-80 ml/min/1,73 m² superficie corporea) si raccomanda la titolazione della dose.

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m² di superficie corporea) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione epatica

Si raccomanda la titolazione della dose in pazienti con malattia epatica cronica.

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo nei bambini di età compresa da 0 a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo può essere preso con o senza cibo.

La biodisponibilità del candesartan non è influenzata dal cibo.

Non esiste 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 derivati della sulfonamide. L'idroclorotiazide è un principio attivo derivato della sulfonamide.

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

Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m² di superficie corporea).

Compromissione epatica grave e/o colestasi.

Ipotassiemia e ipercalcemia refrattarie alla terapia.

Gotta.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Vi sono evidenze che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e ridotta funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta). Pertanto il duplice blocco del SRAA tramite l'uso associato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia con il duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, deve avvenire esclusivamente sotto la supervisione di uno specialista e deve essere sottoposta a monitoraggio attento e frequente della funzione renale, degli elettroliti e della pressione arteriosa. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati in concomitanza in pazienti con nefropatia diabetica.

Danno renale

Come per altri agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, modifiche della funzione renale possono essere anticipati in pazienti suscettibili trattati con Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo (vedere paragrafo 4.3).

Trapianto di rene

Vi sono evidenze cliniche limitate sull'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo in pazienti sottoposti a trapianto renale.

Stenosi dell'arteria renale

Altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, per esempio gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) possono aumentare l'azotemia e la creatinemia in pazienti con stenosi dell'arteria renale bilaterale o stenosi dell'arteria in presenza di un unico rene.

Deplezione di volume intravascolare

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

Anestesia e chirurgia

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

Compromissione epatica

I tiazidi vanno utilizzati con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o patologia epatica progressiva, dal momento che anche minimi modificazioni dell'equilibrio dei fluidi e dell'elettrolita possono causare il coma in questi casi. Non ci sono esperienze cliniche con Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo in pazienti con compromissione epatica.

Stenosi aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

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

Iperaldosteronismo primario

Pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono generalmente ai farmaci antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo non è raccomandato in questa popolazione.

Squilibrio elettrolitico

Devono essere eseguite determinazioni periodiche dei livelli degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. I tiazidi, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio dei fluidi o elettrolitico (ipercalemia, ipopotassiemia, iponatriemia, ipomagnesiemia e alcalosi ipocloremica).

I diuretici tiazidici possono ridurre l'eliminazione renale del calcio e possono determinare livelli di calcio sierici intermittenti e lievemente aumentati. Un'ipercalcemia significativa può essere indice di un iperparatiroidismo latente. I tiazidici vanno interrotti prima di controllare la funzionalità della paratiroide.

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

Il trattamento con candesartan cilexetil può causare iperpotassiemia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca e/o compromissione renale. L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo e ACE inibitori, aliskiren, diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale o altri prodotti che possono aumentare i livelli di potassio sierico (per es. sodio eparina, cotrimossazolo anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo) può portare ad aumenti del potassio sierico. I livelli di potassio devono essere monitorati, come da necessità.

I tiazidici hanno mostrato di aumentare l'eliminazione renale del magnesio, che può causare ipomagnesia.

Effetti metabolici ed endocrini

Il trattamento con diuretico tiazidico può compromettere la tolleranza al glucosio. Può essere necessario aggiustare la dose di antidiabetici inclusa l'insulina. Il diabete mellito latente può manifestarsi durante la terapia con tiazide. Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati alla terapia con tiazidici. Tuttavia, alle dosi contenute in Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo, sono stati osservati solo effetti minimi. I diuretici tiazidici aumentano le concentrazioni di acido urico sierico e possono aggravare la gotta in pazienti predisposti.

Fotosensibilità

Sono stati riferiti casi di fotosensibilità durante l'uso di diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Aspetti generali

In pazienti il cui tono vascolare e la cui funzione renale dipendono in modo predominante dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca o con malattia renale sottostante compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che agiscono su questo sistema, inclusi gli AIIRA, è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente, insufficienza renale acuta. Come con tutti i farmaci antipertensivi, l'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare arteriosclerotica può comportare l'insorgenza di infarto del miocardio o di ictus. Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide in pazienti con o senza storia di allergia o asma bronchiale, ma sono più probabili in pazienti con anamnesi di questo tipo.

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

L'effetto antipertensivo di Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo può essere aumentato da altri antipertensivi.

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

Gravidanza

Gli AIIRA non devono essere assunti durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, 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 (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dati provenienti dagli studi clinici hanno mostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) attraverso l'uso associato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e ridotta funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente che agisce sul SRAA (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Negli studi clinici di farmacocinetica, le sostanze studiate includono warfarin, digossina, contraccettivi orali (quali etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide e nifedipina. In questi studi non sono state identificate interazioni di rilevanza clinica.

L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide è probabilmente potenziato da altri medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (per es. altri diuretici kaliuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, derivati dell'acido salicilico, steroidi, ACTH).

L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo e diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale o altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio sierico (per es. sodio eparina, cotrimossazolo anche noto come trimetprim/sulfametossazolo) può portare ad aumenti del potassio sierico. I livelli di potassio devono essere monitorati, come da necessità (vedere paragrafo 4.4).

L'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia indotte dai diuretici sono fattori predisponenti per i potenziali effetti cardi tossici dei glicosidi digitalici e degli agenti antiaritmici. Se Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo viene somministrato insieme a questi farmaci e con i seguenti medicinali che possono causare torsioni di punta, si raccomanda un controllo regolare dei livelli di potassio sierico:

- Antiaritmici di classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, cloropromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina e.v., alofantrina, ketanserin, mizolastin, pentamidina, sparfloracina, terfenadina, vincamina e.v.).

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori o idroclorotiazide. Un effetto simile può verificarsi con gli AIIRA. L'uso di candesartan e idroclorotiazide con litio non è raccomandato. Se l'associazione si dimostra necessaria, è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

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

Come con gli ACE inibitori, l'uso concomitante di AIIRA e di FANS può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta, e un aumento del potassio sierico, specialmente in pazienti con funzionalità renale già alterata. La combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati. Va considerato un monitoraggio della funzionalità renale all'inizio della terapia combinata e ad intervalli regolari nel corso della terapia.

L'effetto diuretico, natriuretico e antipertensivo dell'idroclorotiazide è attenuato dai FANS.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La terapia concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni simili alla gotta.

La terapia concomitante con baclofen, amifostina, antidepressivi triciclici o neurolettici può portare ad un aumento dell'effetto antipertensivo e possono indurre ipotensione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA):

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

L'evidenza epidemiologica riguardante il rischio di teratogenicità a seguito all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva, tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli AIIRA, simili rischi possono esistere per questa classe di farmaci. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, 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.

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

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

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

Idroclorotiazide:

L'esperienza con l'idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali non sono sufficienti.

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

L'idroclorotiazide non deve essere usato per l'edema gestazionale, per l'ipertensione gestazionale o per la preeclamsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza effetti benefici nel corso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza ad eccezione di situazioni rare nelle quali non può essere usato nessun altro trattamento.

Allattamento

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA):

Poiché non vi sono informazioni disponibili circa l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo durante l'allattamento, Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza durante l'allattamento, in particolare nel caso di neonati o di nati prematuri.

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide è escreto nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici a dosi elevate, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di candesartan cilexetil e idroclorotiazide durante l'allattamento non è raccomandato.

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

Non sono stati effettuati studi sull'effetto di Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si usano macchinari si deve tenere in considerazione che durante il trattamento con Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo possono occasionalmente verificarsi vertigini o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

In 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 a quelle precedentemente riferite per candesartan cilexetil e/o idroclorotiazide.

La tabella più sotto presenta le reazioni avverse con candesartan cilexetil provenienti dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing. In un'analisi complessiva dei dati degli studi clinici relativi a pazienti ipertesi, le reazioni avverse con candesartan cilexetil sono state definite con un'incidenza delle reazioni avverse con candesartan cilexetil di almeno l'1% superiore a quella osservata con il placebo:

Le frequenze utilizzate nelle tabelle nel paragrafo 4.8 sono le seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni e infestazioni	comune	Infezione respiratoria
Patologie del sistema emolinfopoietico	molto rara	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto rara	Iperpotassiemia, iposodiemia
Patologie del sistema nervoso	comune	Capogiri/vertigini, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	molto rara	Tosse
Patologie gastrointestinali	molto rara	Nausea
	non nota	Diarrea

Patologie epatobiliari	molto rara	Aumento degli enzimi epatici, funzionalità epatica anomala o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	molto rara	Angioedema, rash, orticaria, prurito.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	molto rara	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	molto rara	Compromissione renale, inclusa insufficienza renale in pazienti sensibili (vedere paragrafo 4.4).

La tabella qui sotto presenta le reazioni avverse con idroclorotiazide in monoterapia, di solito a dosi pari o superiori a 25 mg.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	rara	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, depressione del midollo osseo, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	rara	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	comune	Iperglicemia, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iponatriemia e ipopotassiemia).
Disturbi psichiatrici	rara	Disturbi del sonno, depressione, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	comune	Testa leggera, vertigini
	rara	Parestesia
Patologie dell'occhio	rara	Visione offuscata transitoria
	non nota	Miopia acuta, glaucoma ad angolo chiuso acuto
Patologie cardiache	rara	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	non comune	Ipotensione posturale
	rara	Angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	rara	Stress respiratorio (incluse polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	non comune	Anoressia, perdita di appetito, irritazione gastrica, diarrea, costipazione
	rara	Pancreatite
Patologie epatobiliari	rara	Ittero (ittero colestatico intraepatico)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	non comune	Rash, orticaria, reazioni di fotosensibilità
	rara	Necrolisi epidermica tossica
	non nota	Reazioni cutanee simili al lupus eritematoso sistemico, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	rara	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	comune	Glicosuria

	rara	Disfunzione renale e nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	Debolezza
	rara	Febbre
Esami diagnostici	comune	Aumenti di colesterolo e trigliceridi
	rara	Aumenti di BUN e creatinina sierica

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Gestione del sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo. Tuttavia, in caso di sovradosaggio si consigliano le seguenti misure.

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

Candesartan non può essere eliminato dal corpo tramite emodialisi. Non è noto in che misura l'idroclorotiazide venga eliminato tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II + diuretici, codice ATC: C09DA06.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

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

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 (di età compresa tra 70-89 anni; il 21% dei quali di età pari o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan o placebo, e altri trattamenti antipertensivi aggiuntivi secondo necessità. La pressione sanguigna è stata ridotta da 166/90 a 145/80 mm/Hg nel gruppo trattato con candesartan, e da 167/90 a 149/82 mmHg nel gruppo di controllo. Non c'è stata alcuna differenza statisticamente significativa riguardo eventi cardiovascolari maggiori, che era l'endpoint principale dello studio (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1.000 pazienti-anni nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1000 paziente-anni nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, intervallo di confidenza 95% da 0,75 a 1,06, p=0,19).

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

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

Candesartan e idroclorotiazide hanno effetti antipertensivi aggiuntivi.

Nei pazienti ipertesi, candesartan cilexetil/idroclorotiazide determina una riduzione dose-dipendente e di lunga durata della pressione arteriosa senza aumento riflesso della frequenza cardiaca. Non ci sono evidenze di ipotensione grave o eccessiva dopo somministrazione della prima dose o di qualsiasi effetto rebound dopo la sospensione della terapia. Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil/idroclorotiazide, generalmente l'effetto antipertensivo si verifica dopo 2 ore. Con una terapia continua, l'effetto antipertensivo viene ottenuto in 4 settimane e mantenuto uniforme durante il trattamento a lungo termine. Candesartan cilexetil/idroclorotiazide somministrato una volta al giorno determina una riduzione efficace e uniforme della pressione sanguigna per 24 ore, con una lieve differenza tra l'effetto massimo e minimo (depressione) durante l'intervallo di dosaggio. In uno studio randomizzato a doppio cieco, candesartan cilexetil/idroclorotiazide 16 mg/12,5 mg somministrato una volta al giorno ha ridotto maggiormente la pressione sanguigna in maniera significativa ed ha controllato in maniera significativa più pazienti rispetto all'associazione losartan/idroclorotiazide 50 mg/12,5 mg una volta al giorno.

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

In due studi clinici (randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli) che includevano rispettivamente 275 e 1524 pazienti randomizzati, le associazioni candesartan cilexetil/idroclorotiazide 32 mg/12,5 mg e 32 mg/25 mg hanno fornito riduzioni della pressione sanguigna rispettivamente di 22/15 mmHg e 21/14 mmHg, e sono state significativamente più efficaci dei rispettivi composti individuali.

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

L'efficacia di candesartan cilexetil/idroclorotiazide è simile in tutti i pazienti indipendentemente dall'età o dal sesso.

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

Due ampi studi randomizzati, 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 dell'associazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con una storia di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare o diabete mellito di tipo 2 associato ad evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato benefici significativi sugli esiti renali e/o cardiovascolari e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumentato rischio di iperpotassiemia, lesione renale acuta e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Considerate le loro proprietà farmacodinamiche simili, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE-inibitori e antagonisti dei recettori dell'angiotensina II.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II non devono pertanto essere usati in concomitanza nei pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio disegnato per testare il beneficio dell'aggiunta di 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 terminato anticipatamente a causa di un aumentato rischio di esiti avversi. La morte cardiovascolare e l'ictus sono stati numericamente più frequenti nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi gravi di interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati segnalati più frequentemente nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di candesartan cilexetil e idroclorotiazide non ha alcun effetto clinico significativo sulla farmacocinetica di ciascuno dei medicinali.

Assorbimento e distribuzione

Candesartan cilexetil

Dopo somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta di candesartan è approssimativamente del 40% dopo una somministrazione orale di una soluzione di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa di candesartan cilexetil compresse confrontata con la stessa soluzione orale, è approssimativamente del 34% con una variabilità molto ridotta. Il valore medio di concentrazione al picco (C_{max}) si ottiene 3-4 ore dopo l'assunzione della compressa. Le concentrazioni sieriche di candesartan aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi nel range terapeutico. Non è stata osservata alcuna differenza nella farmacocinetica di candesartan tra i due sessi. L'area sotto la curva concentrazione sierica/tempo (AUC) di candesartan non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa.

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

Idroclorotiazide

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

Il legame delle proteine plasmatiche dell'idroclorotiazide è di circa il 60%. Il volume apparente di distribuzione è di circa 0,8 l/kg.

Biotrasformazione ed eliminazione

Candesartan cilexetil

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

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

Idroclorotiazide

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

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Candesartan cilexetil

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

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, la C_{\max} e la AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e 70%, rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. Tuttavia, l'emivita terminale ($t_{1/2}$) è rimasta immodificata. I corrispondenti cambiamenti in pazienti con insufficienza renale grave sono stati rispettivamente di circa il 50% e il 110%. L'emivita terminale di candesartan è stata approssimativamente raddoppiata in pazienti con compromissione renale grave. La farmacocinetica nei pazienti in dialisi è stata simile a quella dei pazienti con insufficienza renale grave.

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

Idroclorotiazide

L'emivita terminale dell'idroclorotiazide è prolungata in pazienti con compromissione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In confronto alle componenti individuali, non c'è alcuna scoperta tossicologica nuova per l'associazione. In studi preclinici di sicurezza candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri eritrocitari a dosi elevate in topi, ratti, cani e scimmie. Candesartan ha causato una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (e.g. rigenerazione, distensione tubulare, basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di azotemia e creatinina) sono stati indotti da candesartan e possono essere secondari all'effetto ipotensivo che

determina alterazioni della perfusione renale. L'aggiunta di idroclorotiazide potenzia la nefrotossicità di candesartan. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari. Si ritiene che queste modificazioni possano essere state causate dall'azione farmacologica di candesartan e che abbiano scarsa rilevanza clinica.

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

Sia candesartan sia idroclorotiazide mostrano un'attività genotossica a concentrazioni/dosi molto elevate. I dati di test sulla genotossicità *in vitro* and *in vivo* mostrano che, in condizioni cliniche, candesartan e idroclorotiazide non hanno probabilmente effetti mutageni o clastogeni.

Non c'è evidenza di potenziale cancerogeno per entrambe le sostanze.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Idrossipropilcellulosa

Carmellosa calcica

Magnesio alluminio metasilicato (Tipo IA) (che contiene ossido d'alluminio, ossido di magnesio e diossido di silice)

Ossido di ferro rosso (E172) (per 16 mg/12,5 mg e 32 mg/25 mg)

Ossido di ferro giallo (E172)

Glicole propilenico

Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Candesartan e Idroclorotiazide Aurobindo sono disponibili in confezioni blister in PVC/PVdC trasparente-foglio d'alluminio.

Confezione blister: 14, 28 e 56 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

AIC n. 042971010 - "16 mg/12,5 mg Compresse" 14 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 042971022 - "16 mg/12,5 mg Compresse" 28 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 042971034 - "16 mg/12,5 mg Compresse" 56 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 042971046 - "32 mg/12,5 mg Compresse" 14 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 042971059 - "32 mg/12,5 mg Compresse" 28 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 042971061 - "32 mg/12,5 mg Compresse" 56 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 042971073 - "32 mg/25 mg Compresse" 14 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 042971085 - "32 mg/25 mg Compresse" 28 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 042971097 - "32 mg/25 mg Compresse" 56 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25/11/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO