

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan e Idroclorotiazide HCS 8 mg/12,5 mg compresse
Candesartan e Idroclorotiazide HCS 16 mg/12,5 mg compresse
Candesartan e Idroclorotiazide HCS 32 mg/12,5 mg compresse
Candesartan e Idroclorotiazide HCS 32 mg/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Candesartan e Idroclorotiazide HCS 8 mg/12,5 mg compresse
Ogni compressa contiene 8 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Candesartan e Idroclorotiazide HCS 16 mg/12,5 mg compresse
Ogni compressa contiene 16 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide.

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

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

Eccipienti con effetto noto:

	8 mg/12,5 mg	16 mg/12,5 mg	32 mg/12,5 mg	32 mg/25 mg
lattosio	73,06 mg	65,46 mg	142,79 mg	130,91 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di Candesartan e Idroclorotiazide HCS 8 mg/12,5 mg sono compresse bianche, biconvesse, ovali con linea di incisione su un lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Le compresse di Candesartan e Idroclorotiazide HCS 16 mg/12,5 mg sono compresse rosa chiaro, biconvesse, ovali con linea di incisione su un lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Le compresse di Candesartan e Idroclorotiazide HCS 32 mg/12,5 mg sono compresse bianche giallastre, biconvesse, ovali con linea di incisione su un lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Le compresse di Candesartan e Idroclorotiazide HCS 32 mg/25 mg sono compresse rosa pallido, biconvesse, ovali con linea di incisione su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Candesartan e Idroclorotiazide HCS è indicato per il:

Trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti adulti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata dalla monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia nell'ipertensione

La dose raccomandata di Candesartan e Idroclorotiazide HCS 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 HCS. Quando si passa da una monoterapia con idroclorotiazide si raccomanda la titolazione della dose di candesartan cilexetil. Candesartan e Idroclorotiazide HCS 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 e Idroclorotiazide HCS a dosi più basse.

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

Popolazioni Speciali

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Deplezione del volume intravascolare

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

Danno renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina di 30 – 80 ml/min/1,73 m² superficie corporea) è raccomandata la titolazione della dose.

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

Alterata funzionalità epatica

E' raccomandata la titolazione della dose di candesartan cilexetil nei pazienti con insufficienza epatica cronica da lieve a moderata. Candesartan e Idroclorotiazide HCS è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica e/o colestasi (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso orale.

Candesartan e Idroclorotiazide HCS può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di 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 derivato della sulfonamide.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ BSA).
- Grave compromissione della funzionalità epatica e/o colestasi.
- Ipopotassiemia e ipercalcemia refrattarie alla terapia.
- Gotta.
- L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide HCS con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Doppio 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.

Danno renale

Come con altri agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, possono essere anticipati cambiamenti nella funzionalità renale in pazienti sensibili trattati con Candesartan e Idroclorotiazide HCS (vedere paragrafo 4.3).

Trapianto di rene

Ci sono limitate evidenze cliniche sull'uso di Candesartan e Idroclorotiazide HCS in pazienti che hanno subito un trapianto di rene.

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 HCS non è raccomandato fino a che la deplezione di volume e/o di sodio non venga corretta.

Anestesia ed interventi chirurgici

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 alterata funzionalità epatica o patologia epatica progressiva, dal momento che anche minime modificazioni dell'equilibrio dei fluidi e dell'elettrolita possono causare il coma in questi casi. Non ci sono esperienze cliniche con Candesartan e Idroclorotiazide HCS 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 medicinali antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide HCS non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

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 (ipercalcemia, ipopotassiemia, iponatriemia, ipomagnesiemia e alcalosi ipocloremica).

I diuretici tiazidici possono ridurre l'eliminazione renale del calcio e possono determinare un lieve aumento dei livelli di calcio sierici. Un'ipercalcemia significativa può essere indice di un iperparatiroidismo latente. I tiazidi 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 rapida, 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 HCS 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, co-trimossazolo 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 ipomagnesiemia.

Effetti metabolici e endocrini

Il trattamento con diuretico tiazidico può compromettere la tolleranza al glucosio. Può essere necessario aggiustare la dose di medicinali antidiabetici inclusa l'insulina. Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazide. Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati alla terapia con tiazide. Tuttavia, alle dosi contenute in Candesartan e Idroclorotiazide HCS, 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

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

Aspetti generali

In pazienti il cui tono vascolare e la 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 medicinali 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 HCS può essere aumentato da altri antipertensivi.

Candesartan e Idroclorotiazide HCS contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della lattasi o sindrome di malassorbimento 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

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

L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide è probabilmente potenziato da altri medicinali che sono essi stessi in grado di causare perdita di potassio e ipopotassiemia (per es. altri diuretici che determinano un aumento dell'eliminazione del potassio, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, derivati dell'acido salicilico, steroidi, ACTH).

L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide HCS 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, co-trimossazolo anche noto come trimetoprim/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 cardiotoxici dei glicosidi digitalici e degli agenti antiaritmici. Se Candesartan e Idroclorotiazide HCS 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, disopriramide).
- Antiaritmici di classe III (ad es. amiodarome, 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, sparfloxacina, terfenadina, vincamina e.v.).

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e reazioni tossiche sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE) o idroclorotiazide. Un effetto simile è stato riportato anche con gli AIIRA. Non è raccomandato l'uso di candesartan ed idroclorotiazide con il litio. Se la combinazione risulta necessaria, è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Quando gli AIIRA sono somministrati contemporaneamente a medicinali 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 miorilassanti 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 la dose aggiustata di conseguenza.

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

Gli agenti anticolinergici (per es. atropina, viperide) possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici tiazidici riducendo la motilità gastrointestinale e il tasso di svuotamento gastrico. 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 dei medicinali 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 ammine pressorie (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, amifostin, antidepressivi triciclici o neurolettici può portare ad un aumento dell'effetto antipertensivo e possono indurre ipotensione.

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

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 paragrafi 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

I dati relativi all'uso dell'idroclorotiazide in gravidanza sono limitati, 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 feto-placentare 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 preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatica 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 al seno

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA)

Poiché non vi sono informazioni disponibili circa l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide HCS durante l'allattamento, Candesartan e Idroclorotiazide HCS 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 e Idroclorotiazide HCS durante l'allattamento non è raccomandato. Se Candesartan e Idroclorotiazide HCS viene utilizzato durante l'allattamento, le dosi devono essere tenute il più basse possibili.

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

Non sono stati effettuati studi sull'effetto di Candesartan e Idroclorotiazide HCS 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 HCS possono occasionalmente verificarsi vertigini o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con Candesartan e Idroclorotiazide HCS le reazioni avverse sono state lievi e transitorie. La sospensione del trattamento dovuta ad eventi avversi è stata simile con Candesartan e Idroclorotiazide HCS (2,3-3,3%) e placebo (2,7-4,3%).

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

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

Le frequenze usate nelle tabelle in tutto il paragrafo 4.8 sono:

- Molto comune ($\geq 1/10$),
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione respiratoria
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperpotassiemia, iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri/vertigini, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, funzionalità epatica anomala o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, rash cutaneo, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Alterazione della funzionalità renale,

		inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (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	Raro	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, depressione del midollo osseo, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperglicemia, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iponatriemia e ipopotassiemia)
Disturbi psichiatrici	Raro	Disturbi del sonno, depressione, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Comune	Lieve senso di stordimento, vertigini.
	Raro	Parestesia
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata transitoria
	Non noto	Miopia acuta, glaucoma acuto da chiusura d'angolo
Patologie cardiache	Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	non comune	Ipotensione posturale
	Raro	Angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Difficoltà respiratoria (incluse polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Anoressia, perdita di appetito, irritazione gastrica, diarrea, costipazione
	Raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero (ittero colestatico intraepatico)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash, orticaria, reazioni di fotosensibilità
	Raro	Necrolisi epidermica tossica
	Non nota	Lupus eritematoso sistemico, lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Glicosuria
	Raro	Disfunzione renale e nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Debolezza
	Raro	Febbre
Esami diagnostici	Comune	Aumenti di colesterolo e trigliceridi
	Raro	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 riportato all'indirizzo www.aifa.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 dovrebbe essere 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.

Modalità di intervento

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Candesartan e Idroclorotiazide HCS. 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 dovesse insorgere 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 e diuretici, codice ATC : C09DA06

Meccanismo di 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 pro-farmaco 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 8 - 16 mg di candesartan cilexetil (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 riduce 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 e Idroclorotiazide HCS determina una riduzione efficace 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 e Idroclorotiazide HCS, 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 e Idroclorotiazide HCS somministrato una volta al giorno determina una riduzione efficace e moderata 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 e Idroclorotiazide HCS 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 e Idroclorotiazide HCS 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 e Idroclorotiazide HCS 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 e Idroclorotiazide HCS 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 e Idroclorotiazide HCS è simile in tutti i pazienti indipendentemente dall'età o dal sesso.

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

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

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.

Metabolismo 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 dovrebbero verificarsi 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 metabolizzata 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 e Idroclorotiazide HCS 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 esperienza 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 potrebbero essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. L'aggiunta di idroclorotiazide potenzia la nefrotossicità di candesartan. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule 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).

Sia candesartan che 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

8 mg/12,5 mg:

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato
Carmellosa calcica
Macrogol 8000

16 mg/12,5 mg:

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato
Carmellosa calcica
Macrogol 8000
Ferro ossido rosso (E172)

32 mg/12,5 mg:

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato
Carmellosa calcica
Macrogol 8000
Ferro ossido giallo (E172)

32 mg/25 mg:

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato
Carmellosa calcica

Macrogol 8000

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse confezionate in blister in PVC/film di PVDC e foglio di alluminio:
Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Compresse confezionate in blister di OPA laminato/Al/foglio di PVC e foglio di alluminio:
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni (blister in PVC/film di PVDC e foglio d'alluminio): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 compresse in una scatola.

Confezioni (blister di OPA laminato/Al/foglio di PVC e foglio di alluminio): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 compresse in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HCS bvba, H Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgio

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

AIC n. 041126018 - "8 mg/12,5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC-Al

AIC n. 041126020 - "8 mg/12,5 mg compresse" 15 compresse in blister PVC/PVDC-Al

AIC n. 041126032 - "8 mg/12,5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC-Al

AIC n. 041126044 - "8 mg/12,5 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC-Al

AIC n. 041126057 - "8 mg/12,5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PVDC-Al

AIC n. 041126069 - "8 mg/12,5 mg compresse" 60 compresse in blister PVC/PVDC-Al

AIC n. 041126071 - "8 mg/12,5 mg compresse" 84 compresse in blister PVC/PVDC-Al

AIC n. 041126083 - "8 mg/12,5 mg compresse" 90 compresse in blister PVC/PVDC-Al

AIC n. 041126095 - "8 mg/12,5 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PVDC-Al

AIC n. 041126107 - "8 mg/12,5 mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

AIC n. 041126119 - "8 mg/12,5 mg compresse" 15 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

AIC n. 041126121 - "8 mg/12,5 mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

AIC n. 041126133 - "8 mg/12,5 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

AIC n. 041126145 - "8 mg/12,5 mg compresse" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126158 - "8 mg/12,5 mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126160 - "8 mg/12,5 mg compresse" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126172 - "8 mg/12,5 mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126184 - "8 mg/12,5 mg compresse" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126196 - "16 mg/12,5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126208 - "16 mg/12,5 mg compresse" 15 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126210 - "16 mg/12,5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126222 - "16 mg/12,5 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126234 - "16 mg/12,5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126246 - "16 mg/12,5 mg compresse" 60 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126259 - "16 mg/12,5 mg compresse" 84 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126261 - "16 mg/12,5 mg compresse" 90 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126273 - "16 mg/12,5 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126285 - "16 mg/12,5 mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126297 - "16 mg/12,5 mg compresse" 15 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126309 - "16 mg/12,5 mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126311 - "16 mg/12,5 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126323 - "16 mg/12,5 mg compresse" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126335 - "16 mg/12,5 mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126347 - "16 mg/12,5 mg compresse" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126350 - "16 mg/12,5 mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126362 - "16 mg/12,5 mg compresse" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126374 - "32 mg/12,5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126386 - "32 mg/12,5 mg compresse" 15 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126398 - "32 mg/12,5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126400 - "32 mg/12,5 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126412 - "32 mg/12,5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126424 - "32 mg/12,5 mg compresse" 60 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126436 - "32 mg/12,5 mg compresse" 84 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126448 - "32 mg/12,5 mg compresse" 90 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126451 - "32 mg/12,5 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126463 - "32 mg/12,5 mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126475 - "32 mg/12,5 mg compresse" 15 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126487 - "32 mg/12,5 mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126499 - "32 mg/12,5 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126501 - "32 mg/12,5 mg compresse" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126513 - "32 mg/12,5 mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126525 - "32 mg/12,5 mg compresse" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126537 - "32 mg/12,5 mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126549 - "32 mg/12,5 mg compresse" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126552 - "32 mg/25 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126564 - "32 mg/25 mg compresse" 15 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126576 - "32 mg/25 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126588 - "32 mg/25 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126590 - "32 mg/25 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126602 - "32 mg/25 mg compresse" 60 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126614 - "32 mg/25 mg compresse" 84 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126626 - "32 mg/25 mg compresse" 90 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126638 - "32 mg/25 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PVDC-Al
AIC n. 041126640 - "32 mg/25 mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126653 - "32 mg/25 mg compresse" 15 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126665 - "32 mg/25 mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126677 - "32 mg/25 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126689 - "32 mg/25 mg compresse" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 041126691 - "32 mg/25 mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

AIC n. 041126703 - "32 mg/25 mg compresse" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

AIC n. 041126715 - "32 mg/25 mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

AIC n. 041126727 - "32 mg/25 mg compresse" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/05/2012

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco