

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLORTITENS 4 mg compresse
FLORTITENS 8 mg compresse
FLORTITENS 16 mg compresse
FLORTITENS 32 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 4 mg di candesartan cilexetil.
Ogni compressa contiene 8 mg di candesartan cilexetil.
Ogni compressa contiene 16 mg di candesartan cilexetil.
Ogni compressa contiene 32 mg di candesartan cilexetil.

Eccipienti:

95,1 mg lattosio monoidrato/compressa.
190,1 mg lattosio monoidrato/compressa.
181,7 mg lattosio monoidrato/compressa.
363,5 mg lattosio monoidrato/compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di FLORTITENS 4 mg sono compresse bianche, tonde biconvesse, marcate 04 con linea di frattura.
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Le compresse di FLORTITENS 8 mg sono compresse bianche, tonde biconvesse, marcate 08 con linea di frattura.
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Le compresse di FLORTITENS 16 mg sono compresse rosso chiaro, tonde biconvesse, marcate 16 con linea di frattura.
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Le compresse di FLORTITENS 32 mg sono compresse rosso chiaro, ellittiche biconvesse, marcate 32 con linea di frattura.
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

FLORTITENS è indicato per:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia nell'ipertensione

La dose iniziale raccomandata e la dose abituale di mantenimento di FLORTITENS è di 8 mg una volta al giorno. La maggior parte dell'effetto antipertensivo si ottiene entro 4 settimane. In alcuni pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata fino a 16 mg una volta al giorno e fino ad un massimo di 32 mg una volta al giorno. La terapia deve essere adattata in base alla risposta pressoria. FLORTITENS può anche essere somministrato con altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). L'aggiunta di idroclorotiazide ha mostrato un effetto anti-ipertensivo aggiuntivo con varie dosi di FLORTITENS.

Popolazione anziana

Nessun aggiustamento iniziale del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

Pazienti con deplezione del volume intravascolare

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

Pazienti con alterata funzionalità renale

Nei pazienti con alterata funzionalità renale la dose iniziale è di 4 mg, inclusi i pazienti in emodialisi. La dose deve essere titolata in base alla risposta. L'esperienza nei pazienti con insufficienza renale molto grave o allo stadio terminale (Clcreatinina < 15 ml/min) è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con alterata funzionalità epatica

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

Pazienti neri

L'effetto antipertensivo di candesartan è meno evidente nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri. Pertanto, un incremento dei dosaggi di FLORTITENS e l'aggiunta di una terapia concomitante possono essere più frequentemente necessari per il controllo della pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto a quelli non neri (vedere paragrafo 5.1).

Posologia nell'insufficienza cardiaca

La dose usuale iniziale raccomandata di FLORTITENS è 4 mg una volta al giorno. La titolazione fino alla dose target di 32 mg una volta al giorno (dose massima) o fino alla dose più elevata tollerata è effettuata raddoppiando la dose ad intervalli di almeno 2 settimane (vedere paragrafo 4.4). La valutazione di pazienti con scompenso cardiaco deve sempre prevedere il monitoraggio della funzione renale, inclusa la creatininemia e la potassiemia. FLORTITENS può essere somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca, tra cui gli ACE inibitori, i beta-bloccanti, i diuretici, i digitalici o un'associazione di questi medicinali. FLORTITENS può essere somministrato contemporaneamente a un ACE-inibitore in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, nonostante la terapia standard ottimale per l'insufficienza cardiaca quando gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non sono tollerati. L'associazione di un ACE inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio (es spironolattone) e FLORTITENS non è raccomandata e deve essere presa in considerazione soltanto dopo aver valutato con attenzione i potenziali rischi e benefici (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Popolazioni speciali di pazienti

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di FLORTITENS nei bambini dalla nascita ai 18 anni non sono state accertate nel trattamento dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco. Non ci sono dati disponibili.

Metodo di somministrazione

Uso orale

FLORTITENS deve essere somministrato una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a candesartan cilexetil o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

Grave insufficienza epatica e/o colestasi.

L'uso concomitante di FLORTITENS con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alterata funzionalità renale

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

Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina, quando FLORTITENS viene usato in pazienti ipertesi con alterata funzionalità renale. L'esperienza è limitata nei pazienti con alterata funzionalità renale molto grave o allo stadio terminale (Creatinina < 15 ml/min). In questi pazienti FLORTITENS deve essere attentamente titolato attraverso il monitoraggio della pressione arteriosa.

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

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

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

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

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

Terapia concomitante con ACE-inibitori nell'insufficienza cardiaca

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità

renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare quando FLORTITENS viene assunto

in associazione con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sottoposti a questo trattamento devono essere regolarmente e attentamente monitorati.

Anche la tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e candesartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

Emodialisi

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

Stenosi dell'arteria renale

Prodotti medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, inclusi gli antagonisti dei recettori dell'Angiotensina II (AIIIRA), possono aumentare l'azotemia e la creatinemia in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in presenza di rene unico.

Trapianto renale

Non ci sono esperienze circa la somministrazione di FLORTITENS in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

Ipotensione

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

Anestesia ed interventi chirurgici

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

Stenosi aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

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

Iperaldosteronismo primario

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

Iperpotassiemia

L'uso concomitante di FLORTITENS con diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri prodotti medicinali che possono aumentare la potassiemia (come l'eparina) può causare l'aumento sierico di potassio in pazienti ipertesi. Il monitoraggio dei livelli sierici di potassio deve essere effettuato laddove appropriato. In pazienti con scompenso cardiaco trattati con FLORTITENS, si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio. La combinazione di un ACE inibitore, di un diuretico risparmiatore di potassio (es. spironolattone) e di FLORTITENS non è raccomandata e deve essere considerata solo dopo attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi.

Aspetti Generali

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

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

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

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA 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 idroclorotiazide, warfarin, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipina ed enalapril. Non sono state identificate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti con altri prodotti medicinali.

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, di supplementi di potassio, di sostituti del sale contenenti potassio o di altri prodotti medicinali (es eparina) può aumentare la potassiemia. Se appropriato, può essere preso in considerazione il monitoraggio della potassiemia (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e reazioni tossiche sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE-inibitori. Un effetto simile può verificarsi con gli AIIIRA. Non è raccomandato l'uso di candesartan con il litio. Se la combinazione risulta necessaria, è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

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

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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori,

antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi 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 immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di FLORTITENS durante l'allattamento, FLORTITENS non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di candesartan sulla capacità di guidare ed usare macchinari. Comunque si deve tenere in considerazione che occasionalmente si possono verificare capogiri o affaticamento durante il trattamento con FLORTITENS.

4.8 Effetti indesiderati

Trattamento dell'ipertensione

Negli studi clinici controllati le reazioni avverse sono state lievi e transitorie. L'incidenza totale degli eventi avversi non ha mostrato alcuna correlazione con la dose o l'età. La sospensione del trattamento dovuta ad eventi avversi è stata simile con candesartan cilexetil (3,1%) e placebo (3,2%).

Da un'analisi complessiva dei dati ottenuti da studi clinici su pazienti ipertesi, 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. Sulla base di questa definizione, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state capogiro/vertigini, cefalea e infezioni respiratorie.

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate da studi clinici e dall'esperienza postmarketing.

Le frequenze usate nelle tabelle in tutto il paragrafo 4.8 sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$)

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Effetto indesiderato |
|--|------------------|---|
| Infezioni ed 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 | Capogiro/vertigini, cefalea |
| Patologie gastrointestinali | Molto raro | Nausea |
| | Non nota | Diarrea |
| Patologie epatobiliari | Molto raro | Aumento degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica o epatite |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Molto raro | Angioedema, rash cutaneo, orticaria, prurito |
| Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo | Molto raro | Dolore alla schiena, artralgia, mialgia |
| Patologie renali ed urinarie | Molto raro | Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4) |

Esami di laboratorio

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

Trattamento dello scompenso cardiaco

Il profilo di tollerabilità di FLORTITENS osservato nei pazienti con scompenso cardiaco è stato coerente con la farmacologia del farmaco e lo stato di salute dei pazienti. Nel programma clinico CHARM, che ha confrontato FLORTITENS a dosaggi fino a 32 mg (n = 3.803) con placebo (n=3.796), il 21,0% del gruppo trattato con candesartan cilexetil ed il 16,1% del gruppo trattato con placebo ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state iperpotassiemia, ipotensione, alterata funzionalità renale. Questi eventi sono stati più comuni nei pazienti di età superiore ai 70 anni, diabetici o soggetti che avevano ricevuto altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare un ACE inibitore e/o spironolattone.

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate da studi clinici e dall'esperienza postmarketing.

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Effetto indesiderato |
|---|----------------------|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Molto raro | Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comune Molto raro | Iperpotassiemia Iponatriemia |
| Patologie del sistema nervoso | Molto raro | Capogiro, cefalea |
| Patologie vascolari | Comune | Ipotensione |
| Patologie gastrointestinali | Molto raro | Nausea |
| | Non nota | Diarrea |
| Patologie epatobiliari | Molto raro | Aumento degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica 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 | Comune | Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4) |

Esami di laboratorio

Iperpotassiemia ed alterata funzionalità renale sono comuni in pazienti trattati con FLORTITENS per l'indicazione relativa allo scompenso cardiaco. Si raccomanda un periodico monitoraggio delle concentrazioni sieriche di creatinina e di potassio (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, la manifestazione principale da sovradosaggio dovrebbe essere ipotensione sintomatica e capogiro. Nelle segnalazioni individuali di sovradosaggio (fino a 672 mg di candesartan cilexetil), la guarigione del paziente avviene senza conseguenze.

Modalità di intervento in caso di sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica :

Antagonisti dell'Angiotensina II, non associati, codice ATC : C09CA06

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione, scompenso cardiaco e di altre malattie cardiovascolari. Esso ha anche un ruolo nella patogenesi dell'ipertrofia e del danno d'organo. Gli effetti fisiologici maggiori dell'angiotensina II, come vasocostrizione, stimolazione di aldosterone, regolazione dell'equilibrio idrosalino e la stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo1 (AT1).

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

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

Ipertensione

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

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

Quando candesartan cilexetil viene associato all'idroclorotiazide, si ha una riduzione dei valori pressori di tipo additivo. Un aumento dell'effetto anti-ipertensivo viene anche osservato quando candesartan cilexetil è usato in combinazione con amlodipina o felodipina.

I prodotti medicinali che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone hanno un effetto antipertensivo meno pronunciato in pazienti di razza nera (popolazione con livelli solitamente bassi di renina) rispetto a pazienti di razza non nera. Questo si verifica anche nel caso di candesartan. In uno studio clinico in aperto su 5.156 pazienti con ipertensione diastolica, la riduzione della pressione arteriosa durante il trattamento con candesartan è stata significativamente minore nei pazienti di razza

nera, rispetto a quelli di razza non nera (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartan incrementa il flusso renale e non ha alcun effetto né incrementa il tasso di filtrazione glomerulare, riducendo nel contempo la resistenza vascolare renale e la frazione di filtrazione. In uno studio clinico a 3 mesi in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e microalbuminuria, il trattamento antipertensivo con candesartan cilexetil ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina (riduzione media del rapporto albumina/creatinina del 30%, 95% CI 15-42%). Attualmente non ci sono dati sull'effetto di candesartan sulla progressione a nefropatia diabetica.

Gli effetti di candesartan cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg), una volta al giorno, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan cilexetil o placebo con altri trattamenti antipertensivi aggiuntivi secondo necessità. La pressione arteriosa è stata ridotta da 166/90 a 145/80 mmHg nel gruppo trattato con candesartan, e da 167/90 a 149/82 mmHg nel gruppo di controllo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'end-point primario, eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, 95% CI da 0,75 a 1,06, $p = 0,19$).

Scompenso cardiaco

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

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

Nello studio CHARM-alternative, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo, hazard ratio (HR) 0,77 (95% CI: da 0,67 a 0,89, $p < 0,001$). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 23%. Dei pazienti trattati con candesartan, il 33,0% (95% CI: da 30,1 a 36,0) e dei pazienti trattati con placebo, il 40,0% (95% CI: da 37,0 a 43,1) hanno raggiunto questo endpoint, differenza assoluta 7,0% (95% CI: da 11,2 a 2,8). È stato necessario trattare per tutta la durata dello studio 14 pazienti per prevenire in un paziente la morte per eventi cardiovascolari o l'ospedalizzazione per il trattamento dello scompenso cardiaco. L'end-point combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per CHF è stato anche significativamente ridotto con candesartan HR 0,80 (95% CI: da 0,70 a 0,92, $p = 0,001$). Dei pazienti trattati con candesartan, il 36,6% (95% CI: da 33,7 a 39,7) e dei pazienti trattati con placebo, il 42,7% (95% CI: da 39,6 a 45,8) hanno raggiunto questo endpoint, differenza assoluta 6,0% (95% CI: da 10,3 a 1,8). Sia la mortalità che la morbilità (ospedalizzazione per CHF), entrambe componenti di questi end-point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con

candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA ($p=0,008$).

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

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

La mortalità per tutte le cause non è stata statisticamente significativa quando esaminata separatamente per ciascuno dei tre studi CHARM. Tuttavia la mortalità per tutte le cause è stata valutata anche in popolazioni raggruppate, negli studi CHARM-alternative e CHARM-added, HR 0,88, (95% CI: da 0,79 a 0,98, $p=0,018$) e in tutti e tre gli studi, HR 0,91 (95% CI: da 0,83 a 1,00, $p=0,55$).

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

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad

una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta di candesartan è approssimativamente del 40% dopo somministrazione di una soluzione orale di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse confrontata con la stessa soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. La biodisponibilità assoluta stimata della compressa è quindi del 14%. I valori medi di concentrazione al picco (C_{max}) sono raggiunti in 3-4 ore dall'assunzione. Le concentrazioni sieriche di candesartan aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi nel range terapeutico. Nessuna differenza nella farmacocinetica di candesartan è stata osservata nei due sessi. L'area sotto la curva (AUC) non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa. Candesartan è altamente legato alle proteine plasmatiche (più del 99%). Il volume apparente di distribuzione di candesartan è 0,1 l/kg.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

Farmacocinetica in popolazioni speciali

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

I dati di mutagenesi in vitro ed in vivo indicano che candesartan non esercita attività mutagenica o clastogenica in condizioni di uso clinico.

Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio docusato

Laurilsolfato di sodio

Carmellosa calcica

Amido di mais pregelatinizzato

Idrossipropilcellulosa

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E572)

Ossido di ferro rosso (E172) (solo per le compresse da 16 mg e 32 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

36 mesi

36 mesi

36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVdC alluminio con 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli Romani, 22

00040 Pomezia (RM)

Italia

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

FLORTITENS 4 mg compresse - 28 compresse AIC n. 041459013

FLORTITENS 8 mg compresse - 28 compresse AIC n. 041459025

FLORTITENS 16 mg compresse - 28 compresse AIC n. 041459037

FLORTITENS 32 mg compresse - 28 compresse AIC n. 041459049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 2 Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO