

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Candesartan Zentiva 8 mg compresse
Candesartan Zentiva 16 mg compresse
Candesartan Zentiva 32 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Candesartan Zentiva 8 mg: Ogni compressa contiene 8 mg di candesartan cilexetil.
Candesartan Zentiva 16 mg: Ogni compressa contiene 16 mg di candesartan cilexetil.
Candesartan Zentiva 32 mg: Ogni compressa contiene 32 mg di candesartan cilexetil.

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato e sodio.

Candesartan Zentiva 8 mg: Ogni compressa contiene 129,80 mg di lattosio monoidrato e 00,09 mg di sodio.
Candesartan Zentiva 16 mg: Ogni compressa contiene 121,80 mg di lattosio monoidrato e 00,09 mg di sodio.
Candesartan Zentiva 32 mg: Ogni compressa contiene 243,60 mg di lattosio monoidrato e 00,19 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

Candesartan Zentiva 8 mg compresse sono compresse biconvesse di colore bianco con una linea di incisione su un lato con impresso C8 sullo stesso lato, diametro approssimativo di 8 mm.
Candesartan Zentiva 16 mg compresse sono compresse biconvesse di colore bianco con una linea di incisione su un lato con impresso C16 sullo stesso lato, diametro approssimativo di 8 mm.
Candesartan Zentiva 32 mg compresse sono compresse biconvesse di colore bianco con una linea di incisione su un lato con impresso C32 sullo stesso lato, diametro approssimativo di 10,5 mm.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Candesartan Zentiva è indicato per:

- il trattamento dell'ipertensione primaria nell'adulto;
- il trattamento di pazienti adulti con insufficienza cardiaca e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$) quando gli ACE-inibitori non sono tollerati o come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, nonostante la terapia ottimale, quando gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non sono tollerati (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1);
- il trattamento dell'ipertensione in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e <18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio nell'ipertensione

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

Candesartan Zentiva può anche essere somministrato insieme ad altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). L'aggiunta di idroclorotiazide ha mostrato un effetto antipertensivo addizionale con varie dosi di Candesartan Zentiva.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento iniziale della dose nei pazienti anziani.

Deplezione del volume intravascolare

Può essere presa in considerazione una dose iniziale di 4 mg per i pazienti a rischio di ipotensione, ad esempio i pazienti con possibile deplezione del volume (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale

La dose iniziale è di 4 mg nei pazienti con danno renale, inclusi i pazienti emodializzati. La dose deve essere titolata in base alla risposta. Vi è un'esperienza limitata nei pazienti con danno renale molto grave o allo stadio terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min.) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, si consiglia una dose iniziale di 4 mg una volta al giorno. La dose può essere aggiustata in base alla risposta. Candesartan Zentiva è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica e/o colestasi (vedere i paragrafi 4.3 e 5.2).

Pazienti di razza nera

L'effetto antipertensivo di candesartan è meno pronunciato nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera. Di conseguenza, nei pazienti di razza nera, rispetto ai pazienti non di razza nera, può rendersi necessario con maggiore frequenza l'incremento progressivo del dosaggio di Candesartan Zentiva e l'uso della terapia concomitante per il controllo della pressione arteriosa (vedere il paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

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

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

- ✓ Per i pazienti di peso <50 kg: in pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 8 mg una volta al giorno.
- ✓ Per i pazienti di peso ≥ 50 kg: in pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 8 mg una volta al giorno e poi a 16 mg una volta al giorno, se necessario (vedere paragrafo 5.1).

Dosi superiori a 32 mg non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

Il massimo effetto antipertensivo si ottiene entro 4 settimane.

Per i bambini con possibile deplezione del volume intravascolare (ad esempio, i pazienti trattati con diuretici, in particolare quelli con funzionalità renale compromessa), il trattamento con Candesartan Zentiva deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e si deve considerare una dose iniziale inferiore alla dose iniziale usuale sopra indicata (vedere paragrafo 4.4).

Candesartan Zentiva non è stato studiato nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min/1.73m² (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici di razza nera

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

Bambini di età compresa tra 1 e <6 anni

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età compresa tra 1 e <6 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Candesartan Zentiva è controindicato nei bambini di età inferiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.3).

Posologia nell'insufficienza cardiaca

La dose iniziale raccomandata è di 4 mg una volta al giorno. L'incremento progressivo della dose a 32 mg una volta al giorno (la dose massima) o alla dose massima tollerata avviene raddoppiando la dose a intervalli di almeno 2 settimane (vedere paragrafo 4.4). La valutazione dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca deve sempre comprendere la determinazione della funzionalità renale, incluso il monitoraggio di creatinemia e potassiemia.

Candesartan Zentiva può essere somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca, tra cui ACE-inibitori, betabloccanti, diuretici e digitalici o un'associazione di questi medicinali. Candesartan Zentiva può essere somministrato contemporaneamente a un ACE-

inibitore in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, nonostante la terapia standard ottimale per l'insufficienza cardiaca quando gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non sono tollerati. L'associazione di un ACE-inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio e Candesartan Zentiva non è raccomandata e deve essere presa in considerazione soltanto dopo aver valutato con attenzione i potenziali rischi e benefici (vedere i paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Popolazioni di pazienti speciali

Non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale per i pazienti anziani o i pazienti con deplezione del volume intravascolare, o insufficienza renale o insufficienza epatica da lieve a moderata.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Candesartan Zentiva nei bambini e adolescenti di età compresa tra la nascita e i 18 anni di vita non sono state stabilite nel trattamento dell'insufficienza cardiaca. Non sono disponibili dati in questa popolazione.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Candesartan Zentiva deve essere assunto una volta al giorno con o senza cibo.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione epatica e/o colestasi.
- Bambini di età inferiore a 1 anno (vedere paragrafo 5.3).
- L'uso concomitante di Candesartan Zentiva 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

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.

Danno renale

Come per gli altri agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, si possono prevedere alterazioni della funzionalità renale nei pazienti suscettibili trattati con Candesartan Zentiva.

Quando si usa Candesartan Zentiva nei pazienti ipertesi con danno renale, si consiglia un monitoraggio periodico del potassio sierico e dei livelli di creatinina. Esiste una limitata esperienza nei pazienti con danno renale molto grave o allo stadio terminale ($Cl_{\text{creatinina}} < 15$ ml/min.). In questi pazienti, Candesartan Zentiva deve essere titolato con cautela effettuando un attento monitoraggio della pressione arteriosa.

La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve includere valutazioni periodiche della funzionalità renale, specialmente nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni, e nei pazienti con funzionalità renale alterata. Durante la titolazione della dose di Candesartan Zentiva, si consiglia il monitoraggio della creatinemia e della potassiemia. Le sperimentazioni cliniche sull'insufficienza cardiaca non comprendevano pazienti con creatinina sierica $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Popolazione pediatrica, inclusi i pazienti con danno renale

Candesartan cilexetil non è stato studiato nei bambini con una velocità di filtrazione glomerulare inferiore a $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (vedere paragrafo 4.).

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

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

Emodialisi

Durante la dialisi, la pressione sanguigna può essere particolarmente sensibile al blocco del recettore AT1 a causa della riduzione del volume plasmatico e dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, Candesartan Zentiva deve essere attentamente dosato attraverso un accurato monitoraggio della pressione sanguigna nei pazienti in emodialisi.

Stenosi dell'arteria renale

I farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, tra cui gli antagonisti del recettore 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

Vi sono evidenze cliniche limitate circa l'uso di candesartan cilexetil in pazienti che hanno subito un trapianto renale.

Ipotensione

Durante il trattamento con Candesartan Zentiva, nei pazienti con insufficienza cardiaca può insorgere ipotensione. Questa può insorgere anche nei pazienti ipertesi con deplezione del volume intravascolare, ad esempio nei pazienti che assumono diuretici ad alto dosaggio. Occorre procedere con cautela quando si inizia la terapia e tentare di correggere l'ipovolemia.

Per bambini con possibile deplezione del volume intravascolare (per esempio pazienti trattati con diuretici, in particolare quelli affetti da compromissione della funzionalità renale). Il trattamento con Candesartan Zentiva deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e si deve considerare una dose iniziale inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Anestesia e interventi chirurgici

Durante l'anestesia e gli interventi chirurgici, nei 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 della valvola aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

Come con altri vasodilatatori, occorre particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica o mitralica emodinamicamente rilevante o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono al trattamento con farmaci antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, l'uso di Candesartan Zentiva è sconsigliabile in questa popolazione.

Iperpotassiemia

L'uso concomitante di Candesartan Zentiva con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (ad esempio, l'eparina, co-trimoxazolo anche conosciuto come trimetoprim/sulfametoxazolo) può determinare un aumento sierico della potassiemia nei pazienti ipertesi. Qualora necessario, eseguire un monitoraggio del potassio.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca trattati con Candesartan Zentiva, può insorgere iperpotassiemia. Si consiglia il monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio. L'associazione di un ACE-inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio (ad esempio, lo spironolattone) e Candesartan Zentiva non è consigliata e deve essere presa in considerazione soltanto dopo aver valutato con attenzione i potenziali rischi e benefici.

Aspetti generali

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono in modo predominante dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o con nefropatia in atto compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che agiscono su questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. La possibilità di simili effetti non può essere esclusa con l'uso degli AIIRA. Come con altri farmaci

antipertensivi, l'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare ischemica può comportare l'insorgenza di infarto miocardico o ictus.

L'effetto antipertensivo di candesartan può essere potenziato da altri medicinali con proprietà antipertensive, prescritti a tale scopo o per altre indicazioni.

Avvertenze sugli eccipienti

Candesartan Zentiva contiene lattosio monoidrato. I pazienti con problemi ereditari rari quali intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Gravidanza

La terapia con AIIRA non deve essere iniziata durante la gravidanza. Salvo che il proseguimento della terapia con AIIRA sia considerato fondamentale, le pazienti che hanno in programma una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi con un profilo di sicurezza accertato per l'uso in gravidanza. Una volta diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6).

Nelle pazienti post-menarca la possibilità di gravidanza deve essere valutata con controlli regolari. Informazioni adeguate devono essere date e/o azioni intraprese per prevenire i rischi di esposizione durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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).

I farmaci che sono stati valutati negli studi clinici di farmacocinetica includono idroclorotiazide, warfarin, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipina ed enalapril. Non sono state identificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con questi farmaci.

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri farmaci (ad esempio l'eparina) può aumentare i livelli di potassio. Qualora necessario, eseguire un monitoraggio del potassio (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e casi di tossicità durante la somministrazione concomitante del litio con ACE inibitori. Un effetto simile può insorgere con gli AIIRA. L'uso di candesartan con il litio è sconsigliato. Se la somministrazione concomitante è necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

La somministrazione contemporanea di AIIRA e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) [ad esempio, inibitori selettivi di COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/giorno) e FANS non selettivi] può determinare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di AIIRA e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale, che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico, specialmente nei pazienti con preesistente compromessa funzionalità renale. La somministrazione concomitante deve essere effettuata 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 in seguito periodicamente.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli AIIRA non è consigliato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica riguardante il rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva, tuttavia non è possibile escludere un lieve aumento del rischio. Poiché non sono disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli AIIRA, possono esistere rischi simili per questa classe di farmaci. Salvo che il proseguimento della terapia con AIIRA sia considerato fondamentale, le pazienti che hanno in programma una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi con un profilo di sicurezza accertato per l'uso in gravidanza. Una volta diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

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

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

I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere tenuti sotto attenta osservazione per ipotensione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni in merito all'uso di candesartan cilexetil durante l'allattamento al seno, Candesartan Zentiva non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio accertati, specialmente in caso di allattamento di neonati o bambini 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 veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, occorre tenere presente che durante il trattamento con candesartan si possono verificare occasionalmente capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Trattamento dell'ipertensione

Negli studi clinici controllati, gli eventi avversi sono stati lievi e transitori. L'incidenza globale degli eventi avversi non ha mostrato correlazioni 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 sui pazienti ipertesi ottenuti da studi clinici, sono state definite con candesartan cilexetil le seguenti reazioni avverse basate sull'incidenza di eventi avversi con candesartan cilexetil almeno dell'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo. Secondo questa definizione, le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state capogiri/vertigini, cefalea e infezione delle vie respiratorie.

La tabella seguente presenta le reazioni avverse registrate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing.

Le frequenze utilizzate nelle tabelle all'interno del paragrafo 4.8 sono: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione delle vie respiratorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperpotassiemia, iponatremia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri/vertigini, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
	Non nota	Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, 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	Dolore alla schiena, artralgia, mialgia

Patologie renali e urinarie	Molto raro	Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti predisposti (vedere paragrafo 4.4)
-----------------------------	------------	--

Analisi di laboratorio

In generale, non sono stati osservati effetti di candesartan cilexetil di importanza clinica sui parametri di laboratorio di routine. Come per gli altri inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state registrate lievi riduzioni dell'emoglobina. Generalmente, non è necessario il monitoraggio di routine dei parametri di laboratorio per i pazienti che ricevono Candesartan Zentiva. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale, si consiglia un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio e creatinina.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di candesartan cilexetil è stata monitorata in 255 bambini ed adolescenti ipertesi, di età compresa tra 6 e < 18 anni, nel corso di uno studio di 4 settimane sull'efficacia clinica e uno studio in aperto di 1 anno (vedere paragrafo 5.1). In quasi tutte le diverse classi di sistemi e organi le frequenze degli eventi avversi nei bambini sono nell'intervallo comune / non comune. Mentre la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelli degli adulti (vedere la tabella precedente), le frequenze di tutti gli eventi avversi sono più elevate nei bambini e negli adolescenti, in particolare:

- Mal di testa, capogiri e infezione del tratto respiratorio superiore, sono "molto comune" (cioè $\geq 1/10$) nei bambini e comune ($\geq 1/100$, $<1/10$) negli adulti.
- Tosse è "molto comune" (cioè $\geq 1/10$) nei bambini e molto raro ($<1/10.000$) negli adulti.
- Eruzione cutanea è "comune" (cioè $\geq 1/100$, $<1/10$) nei bambini e "molto raro" ($<1/10.000$) negli adulti.
- Iperkaliemia, iponatremia e alterazione della funzionalità epatica sono non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$) nei bambini e molto raro ($<1/10.000$) negli adulti.
- Aritmia sinusale, rinfaringite, piressia sono "comune" (cioè $\geq 1/100$, $<1/10$) e il dolore orofaringeo è "molto comune" (cioè $\geq 1/10$) nei bambini; ma nessuno di loro è stato segnalato negli adulti. Tuttavia questi sono malattie infantili temporanee e diffuse.

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

Trattamento dell'insufficienza cardiaca

Il profilo di tollerabilità di candesartan cilexetil osservato nei pazienti adulti con insufficienza cardiaca è risultato corrispondente alla farmacologia del farmaco e alle condizioni di salute dei pazienti. Nel programma clinico CHARM, che metteva a confronto candesartan cilexetil in dosi fino a 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), il 21,0% del gruppo in trattamento con candesartan cilexetil e il 16,1% del gruppo in trattamento con placebo hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state iperpotassiemia, ipotensione e danno renale. Questi eventi erano più comuni nei pazienti di età superiore ai 70 anni, nei diabetici o nei soggetti che assumevano altri farmaci che incidevano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare un ACE-inibitore e/o lo spironolattone.

La tabella seguente presenta le reazioni avverse registrate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing.

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperpotassiemia
	Molto raro	Iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Capogiri, cefalea
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Tosse
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	Dolore alla schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Comune	Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti predisposti (vedere paragrafo 4.4)

Esami di laboratorio

L'iperpotassiemia e l'insufficienza renale sono comuni nei pazienti trattati con candesartan cilexetil per l'indicazione di insufficienza cardiaca. Si consiglia il monitoraggio periodico dei livelli sierici di creatinina e 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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni_reazioni_avverse

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, la manifestazione principale da sovradosaggio di candesartan cilexetil dovrebbe essere ipotensione sintomatica e capogiri. Nei rari casi di sovradosaggio (fino a 672 mg di candesartan cilexetil), la guarigione del paziente adulto è avvenuta senza conseguenze.

Gestione

Se dovesse insorgere ipotensione sintomatica, occorre 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, ad esempio, tramite infusione di soluzione salina isotonica. I farmaci simpaticomimetici possono essere somministrati nel caso in cui le misure summenzionate siano insufficienti.

Candesartan non viene rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, semplici, codice ATC: C09CA06.

Meccanismo d'azione

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e svolge un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione, dell'insufficienza cardiaca e di altre patologie cardiovascolari. 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 stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo 1 (AT₁).

Effetti farmacodinamici

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco indicato per l'assunzione orale. È rapidamente convertito in principio attivo, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento nel tratto gastrointestinale. Candesartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (AIIA), selettivo per i recettori AT₁, con stretta affinità di legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività agonista.

Candesartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (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. In studi clinici controllati di confronto tra candesartan e 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 considerati importanti nella regolazione cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT₁) si manifesta con aumenti dose correlati dei livelli plasmatici della renina, dei livelli di angiotensina I e angiotensina II, e in un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Efficacia e sicurezza clinica

Ipertensione

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

Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil, generalmente l'inizio dell'effetto antipertensivo insorge entro 2 ore. A seguito di trattamento prolungato, la riduzione massima della pressione arteriosa con qualsiasi dosaggio si ottiene generalmente entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine.

Secondo una meta-analisi, l'aumento della dose da 16 mg a 32 mg una volta al giorno ha avuto in media un piccolo effetto addizionale. Prendendo in considerazione la variabilità inter-individuale, in alcuni pazienti ci si può aspettare un effetto superiore alla media. Candesartan cilexetil somministrato una volta al giorno determina una riduzione efficace e

omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore con una piccola differenza nel rapporto valle/picco durante l'intervallo fra dosi. L'effetto antipertensivo e la tollerabilità di candesartan e losartan sono stati comparati in due studi clinici randomizzati in doppio cieco, su un totale di 1.268 pazienti con ipertensione da lieve a moderata. La riduzione a valle della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) è stata di 13,1/10,5 mmHg con candesartan cilexetil 32 mg somministrato una volta al giorno e di 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 a idroclorotiazide, si ha una riduzione dei valori pressori di tipo additivo. Un aumento dell'effetto antipertensivo è stato osservato anche in caso di associazione di candesartan cilexetil con amlodipina o felodipina.

I farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone esercitano un effetto antipertensivo meno pronunciato nei pazienti di razza nera (popolazione con livelli solitamente bassi di renina) rispetto ai 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 ematico 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%, con intervallo di confidenza 95%, 15-42%). Attualmente non si hanno 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 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 cilexetil o placebo con altri trattamenti antipertensivi aggiuntivi secondo necessità. La pressione sanguigna è stata ridotta da 166/90 a 145/80 mmHg nel gruppo trattato con candesartan e da 167/90 a 149/82 mmHg nel gruppo di controllo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'endpoint primario, eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, intervallo di confidenza al 95%: da 0,75 a 1,06, $p = 0,19$).

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 di tipo 2 e nefropatia diabetica.

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica - ipertensione

Gli effetti antipertensivi di candesartan sono stati valutati in bambini ipertesi di età compresa tra 1 e <6 anni e tra 6 e < 17 anni in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, di 4 settimane.

Nei bambini di età compresa tra 1 e < 6 anni, 93 pazienti, il 74% dei quali era affetto da patologia renale, sono stati randomizzati a ricevere una dose orale di candesartan cilexetil in sospensione da 0.05, 0.20 o 0.40 mg /kg una volta al giorno.

Il metodo principale di analisi era la pendenza della variazione di pressione arteriosa sistolica (SBP), in funzione della dose. SBP e la pressione arteriosa diastolica (PAD) sono diminuite 6,0/5,2 verso 12,0/11,1 mmHg rispetto al basale di tutte le tre dosi di candesartan cilexetil. Tuttavia, dato che non c'era un gruppo placebo, la vera grandezza dell'effetto sulla pressione arteriosa rimane incerto ciò rende la valutazione conclusiva del rapporto beneficio-rischio difficile in questa fascia di età.

Nei bambini di età compresa tra 6 e < 17 anni, 240 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o basse, medie o alte dosi di candesartan cilexetil in un rapporto di 1 : 2 : 2 : 2. Per i bambini con peso corporeo < 50 kg, le dosi di candesartan cilexetil sono state 2, 8 o 16 mg una volta al giorno. Nei bambini di peso > 50 kg, le dosi di candesartan cilexetil sono state 4, 16 o 32 mg una volta al giorno. Candesartan a dosi pool ha ridotto SiSBP di 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) e SiDBP ($P = 0,0029$) di 6,6 mmHg, rispetto al basale. Nel gruppo placebo, c'è stata anche una riduzione di 3,7 mmHg della SiSBP ($p = 0,0074$) e 1,80 mmHg per SiDBP ($p = 0,0992$) rispetto al basale. Nonostante il grande effetto placebo, tutte le dosi individuali di candesartan (e tutte le dosi pooled) sono risultate significativamente superiori al placebo. La risposta massima nella riduzione della pressione sanguigna nei bambini al di sotto e al di sopra di 50 kg è stata raggiunta a 8 mg e 16 mg, rispettivamente, e l'effetto plateau dopo quel punto.

Degli arruolati, il 47 % erano pazienti di razza nera e il 29 % era di sesso femminile, età media \pm SD era $12,9 \pm 2,6$ anni. Nei bambini di età compresa tra 6 e <17 anni c'è stata una tendenza ad un minore effetto sulla pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera.

Insufficienza cardiaca

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

Questo studio controllato verso placebo, in doppio cieco in pazienti con insufficienza cardiaca cronica 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 (LVEF) $\leq 40\%$ non trattati con ACE-inibitori a causa di intolleranza (principalmente dovuta a tosse, 72%), CHARM-Added (n=2.548) in pazienti con LVEF $\leq 40\%$ e trattati con un ACE-inibitore, e CHARM-Preserved (n=3.023) in pazienti con LVEF $> 40\%$. I pazienti che seguivano una terapia di base ottimale per l'insufficienza cardiaca cronica 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 massima tollerata, dose media 24 mg) e seguiti per una media 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'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo (hazard ratio (HR) 0,77, intervallo di confidenza al 95%: da 0,67 a 0,89, $p < 0,001$). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 23%. Il 33,0% dei pazienti trattati con candesartan (intervallo di confidenza al 95%: da 30,1 a 36,0) e il 40,0% dei pazienti trattati con placebo (intervallo di confidenza al 95%: da 37,0 a 43,1) hanno manifestato questo endpoint, differenza assoluta 7,0% (intervallo di confidenza al 95%: 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 dell'insufficienza cardiaca. L'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica è stato anche significativamente ridotto con candesartan (HR 0,80, intervallo di confidenza al 95%: da 0,70 a 0,92, $p = 0,001$). Il 36,6% dei pazienti trattati con candesartan (intervallo di confidenza al 95%: da 33,7 a 39,7) e il 42,7% dei pazienti trattati con placebo (intervallo di confidenza al 95%: da 39,6 a 45,8) hanno manifestato questo endpoint, differenza assoluta 6,0% (intervallo di confidenza al 95%: da 10,3 a 1,8). Sia la mortalità che la morbilità (ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica), di questi endpoint 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'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo (HR 0,85, intervallo di confidenza al 95%: da 0,75 a 0,96, $p = 0,011$). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 15%. Il 37,9% dei pazienti trattati con candesartan (intervallo di confidenza al 95%: da 35,2 a 40,6) e il 42,3% dei pazienti trattati con placebo (intervallo di confidenza al 95%: da 39,6 a 45,1) hanno manifestato questo endpoint, differenza assoluta 4,4% (intervallo di confidenza al 95%: 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 dell'insufficienza cardiaca. L'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica è stato anche significativamente ridotto con candesartan (HR 0,87, intervallo di confidenza al 95%: da 0,78 a 0,98, $p = 0,021$). Il 42,2% dei pazienti trattati con candesartan (intervallo di confidenza al 95%: da 39,5 a 45,0) e

il 46,1% dei pazienti trattati con placebo (intervallo di confidenza al 95%: da 43,4 a 48,9) hanno manifestato questo endpoint, differenza assoluta 3,9% (intervallo di confidenza al 95%: da 7,8 a 0,1). Sia la mortalità che la morbilità, di questi endpoint 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'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HR 0,89, intervallo di confidenza al 95%: da 0,77 a 1,03, $p=0,118$).

La mortalità per tutte le cause non è stata statisticamente significativa quando esaminata separatamente per ciascuno dei tre studi CHARM. Tuttavia, la mortalità per tutte le cause è stata valutata anche in gruppi di popolazioni, negli studi CHARM-Alternative e CHARM-Added (HR 0,88, intervallo di confidenza al 95%: da 0,79 a 0,98, $p=0,018$) e in tutti e tre gli studi (HR 0,91, intervallo di confidenza al 95%: da 0,83 a 1,00, $p=0,055$).

Gli effetti benefici di candesartan sono stati consistenti, indipendentemente da età, sesso e terapie concomitanti. Candesartan è stato efficace anche in pazienti che assumevano betabloccanti e 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.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra ($LVEF \leq 40\%$), candesartan diminuisce la resistenza vascolare sistemica e la pressione d'incuneamento capillare polmonare, aumenta l'attività della renina plasmatica e la concentrazione dell'angiotensina II e riduce i livelli di aldosterone.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nel principio attivo candesartan. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 40% dopo la 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 sierica al picco (C_{max}) sono raggiunti in 3-4 ore dall'assunzione della compressa. Le concentrazioni sieriche di candesartan aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi nel range terapeutico. Nessuna differenza nella farmacocinetica di candesartan è stata osservata nei due sessi. L'area sotto la curva (AUC) della concentrazione sierica nel tempo 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.

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 dei dati in vitro, non dovrebbero manifestarsi interazioni in vivo con farmaci il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450 come 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'eliminazione renale di candesartan avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di dose orale di candesartan cilexetil marcato con 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 l'AUC di candesartan risultano aumentate circa del 50% e 80% rispettivamente, in confronto ai soggetti giovani. Comunque, la risposta pressoria e l'incidenza di eventi avversi sono simili dopo la somministrazione di una stessa dose di candesartan cilexetil nei pazienti giovani e anziani (vedere paragrafo 4.2).

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

In due studi, entrambi condotti su pazienti con alterazione della funzione epatica da lieve a moderata, si è verificato un aumento dell'AUC media di candesartan del 20% circa in uno studio e dell'80% nell'altro studio (vedere paragrafo 4.2). Non esistono esperienze in pazienti con grave alterazione della funzione epatica.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche di candesartan sono state valutate in bambini ipertesi di età compresa tra 1 e <6 anni e tra 6 e < 17 anni in due studi di farmacocinetica a dose singola.

Nei bambini di età compresa tra 1 e < 6 anni, 10 bambini di peso da 10 a < 25 kg hanno ricevuto una dose singola di 0,2 mg / kg, sospensione orale. Non vi è stata alcuna correlazione tra C_{max} e AUC con l'età o il peso.

Nessun dato sulla clearance è stato raccolto; quindi la possibilità di una correlazione tra clearance e peso /età in questa popolazione non è nota.

Nei bambini di età compresa tra 6 e < 17 anni, 22 bambini hanno ricevuto una singola dose di 16 mg in compressa. Non c'è stata alcuna correlazione tra C_{max} e AUC con l'età. Tuttavia il peso sembra essere correlato significativamente con C_{max} ($p = 0,012$) e AUC ($p = 0,011$). Nessun dato sulla clearance è stato raccolto; quindi la possibilità di una correlazione tra clearance e peso /età in questa popolazione non è nota.

Bambini di età > 6 anni hanno avuto un'esposizione simile agli adulti che hanno ricevuto la stessa dose.

La farmacocinetica di candesartan cilexetil non è stata studiata in pazienti pediatriche di età <1 anno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

I dati di mutagenicità 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.

In studi preclinici in ratti normotesi neonati e giovani, candesartan ha causato una riduzione del peso corporeo e del peso del cuore. Come negli animali adulti, questi effetti sono considerati derivare dall'azione farmacologica di candesartan. Alla dose più bassa di 10 mg/kg l'esposizione a candesartan era tra 12 e 78 volte i livelli riscontrati nei bambini di età compresa tra 1 e < 6 anni che hanno ricevuto candesartan cilexetil alla dose di 0,2 mg/kg e da 7 a 54 volte quelle rilevate nei bambini di età tra 6 e <17 anni che hanno ricevuto candesartan cilexetil alla dose di 16 mg. In quanto non è stato identificato in questi studi un effetto di livello osservabile, il margine di sicurezza per gli effetti sul peso del cuore e la rilevanza clinica del fenomeno è sconosciuta.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone svolge un ruolo critico nello sviluppo del rene in utero. Il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone ha dimostrato di causare uno sviluppo renale anormale nel topo molto giovane. La somministrazione di medicinali che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone può alterare il normale sviluppo renale. Pertanto, i bambini di età inferiore a 1 anno non devono assumere Candesarant Zentiva (vedere paragrafo 4.3).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais

Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Trietile citrato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC-PVDC/alluminio
Confezioni: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Viale L. Bodio, 37/b
20158 Milano

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

Candesartan Zentiva 8 mg compresse

7 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259096
14 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259108
28 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259110
30 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259122
56 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259134
70 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259146
90 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259159
98 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259161

Candesartan Zentiva 16 mg compresse

7 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259173
14 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259185
28 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259197
30 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259209
56 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259211
70 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259223
90 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259235
98 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259247

Candesartan Zentiva 32 mg compresse

7 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259250
14 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259262
28 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259274
30 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259286
56 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259298
70 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259300
90 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259312
98 compresse in blister pvc-pvdc/al	AIC n. 041259324

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06 Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO