

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato e sodio.

Ogni compressa contiene 109,30 mg di lattosio monoidrato e 00,36 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva 16 mg/12,5 mg compresse sono compresse biconvesse di colore bianco con una linea di incisione su un lato e la scritta CH16 impressa sullo stesso lato.

La linea di incisione serve solo a facilitare la rottura della compressa per favorirne la deglutizione e non a dividerla in due metà di uguale dosaggio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva è indicato per:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Si raccomanda l'aggiustamento della dose con i singoli componenti (candesartan cilexetil e idroclorotiazide). Se opportuno dal punto di vista clinico, si può considerare di passare direttamente dal trattamento con la monoterapia a quello con Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva. E' raccomandato l'aggiustamento della dose di candesartan cilexetil quando si passa dalla monoterapia con idroclorotiazide. Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva può essere somministrato a pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide o dall'associazione a dosaggi inferiori.

Il massimo effetto antipertensivo si ottiene di solito entro 4 settimane dall'inizio del trattamento. (Vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

Anziani

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

Deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti a rischio di ipotensione, quali i pazienti con possibile deplezione del volume intravascolare, si raccomanda un incremento progressivo della dose di candesartan cilexetil (in questi pazienti può essere presa in considerazione una dose iniziale di 4 mg).

Danno renale

In pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina 30-80 ml/min/1,73 m² di superficie corporea (BSA)) si raccomanda l'incremento progressivo della dose. Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva è controindicato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min/1,73 m² BSA) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione della funzionalità epatica

È raccomandato l'incremento progressivo della dose di candesartan cilexetil nei pazienti con malattia epatica cronica da lieve a moderata. Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica e/o colestasi (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva nei bambini fino ai 18 anni non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati.

Modo di somministrazione

Per uso orale

Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva può essere assunto con o senza cibo.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

Non c'è nessuna interazione clinicamente significativa tra l'idroclorotiazide e il cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ai derivati solfonamidici.
Il principio attivo idroclorotiazide è un derivato sulfonamidico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min./1,73 m² BSA).
- Grave compromissione della funzionalità epatica e/o colestasi.
- Ipotassiemia e ipercalcemia refrattarie.
- Gotta.
- L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide 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.

Alterata funzionalità renale

Come con altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, le modifiche della funzionalità renale possono essere anticipate in pazienti sensibili trattati con Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva (vedere paragrafo 4.3).

Trapianto renale

Ci sono evidenze cliniche limitate relativamente all'uso di candesartan cilexetil/droclorotiazide in pazienti che hanno subito un trapianto renale.

Stenosi dell'arteria renale

Medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, compresi gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIA) 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.

Deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti con deplezione di volume intravascolare e/o di sodio può verificarsi ipotensione sintomatica, come descritto per altri agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva non è raccomandato prima che questa condizione sia stata corretta.

Anestesia e interventi chirurgici

Durante l'anestesia e gli interventi chirurgici, nei pazienti trattati con ARAII, 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.

Compromissione epatica

I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con alterata funzionalità epatica o epatopatia progressiva, poiché minime alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico possono causare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con candesartan cilexetil/idroclorotiazide in pazienti con compromissione epatica.

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. Quindi l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva non è raccomandato in questa popolazione.

Squilibrio elettrolitico

Una determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli appropriati. I tiazidici, incluso idroclorotiazide, possono causare squilibrio di liquido o di elettroliti (ipercalcemia, ipopotassiemia, iposodiemia, ipomagnesiemia e alcalosi ipocloremica). I diuretici tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e possono causare aumenti intermittenti e lievi delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'ipercalcemia marcata può essere un segno di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere sospesi prima di effettuare le prove di funzionalità paratiroidea.

Idroclorotiazide aumenta in maniera dose-dipendente l'escrezione urinaria di potassio che può indurre ipopotassiemia. Questo effetto dell'idroclorotiazide sembra meno evidente quando associato a candesartan cilexetil. Il rischio di ipopotassiemia può aumentare nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi rapida, nei pazienti con inadeguato apporto orale di elettroliti e nei pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropo (ACTH).

Il trattamento con candesartan cilexetil può causare iperpotassiemia, specialmente in presenza di insufficienza cardiaca e/o danno renale. L'uso concomitante di Candesarant e Idroclorotiazide Zentiva e ACE-inibitori, aliskiren, diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti salini contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (per es. eparina sodica, co-trimoxazolo anche conosciuto come trimetoprim/sulfametoxazolo) può portare ad aumenti della potassiemia. Si deve effettuare un monitoraggio del potassio, secondo necessità.

Si è osservato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può indurre ipomagnesiemia.

Effetti metabolici ed endocrini

Il trattamento con un diuretico tiazidico può ridurre la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'aggiustamento della dose dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidici. Aumenti nei livelli di colesterolo e dei trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici. Alle dosi contenute in Candesarant e Idroclorotiazide Zentiva sono stati riportati solo effetti minimi. I diuretici tiazidici aumentano l'uricemia e possono causare gotta in pazienti predisposti.

Fotosensibilità

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

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di *idroclorotiazide* (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali

l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso e / o miopia acuta

Idroclorotiazide è una sulfonamide. I farmaci derivanti da sulfonamidi o la sulfonamide possono causare una reazione idiosincratca, che può portare a glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso e / o miopia acuta. I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita intensità della vista o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario è interrompere l'assunzione del medicinale il più rapidamente possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso (vedere paragrafo 4.8).

Aspetti generali

Nei pazienti il cui tono vasale 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 di base compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che agiscono su questo sistema inclusi gli AIIRA, è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. Come con altri farmaci antipertensivi, l'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare aterosclerotica potrebbe comportare l'insorgenza di infarto miocardico o ictus. Reazioni di ipersensibilità a idroclorotiazide possono manifestarsi indipendentemente dal fatto che i pazienti abbiano o meno un'anamnesi di allergia o di asma bronchiale, ma sono più probabili in questi pazienti. Esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico è stata riportata con l'uso di diuretici tiazidici.

L'effetto antipertensivo di Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva può essere potenziato da altri antipertensivi.

Avvertenze sugli eccipienti

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

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

Gravidanza

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (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).

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 composti che sono stati sperimentati negli studi clinici di farmacocinetica includono, warfarin, digossina, contraccettivi orali (ossia etinilestradiolo/levonorgestrel), glibenclamide e nifedipina. Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa è stata identificata in questi studi.

L'effetto potassio-depletore di idroclorotiazide potrebbe essere potenziato da altri farmaci associati a perdita di potassio ed ipokaliemia (per es.: altri diuretici kaliuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina sodica G, derivati dell'acido salicilico, steroidi, ACTH).

L'uso concomitante di Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva e diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio o sostituti salini contenenti potassio o altri medicinali che possono innalzare i livelli sierici di potassio (per es. eparina sodica, co-trimoxazolo anche conosciuto come trimetoprim/sulfametoxazolo), può portare ad aumenti della potassiemia. Il monitoraggio della potassiemia deve essere effettuato in modo appropriato (vedere paragrafo 4.4).

Ipokaliemia e ipomagnesiemia indotte da diuretici predispongono ai potenziali effetti cardiotossici dei glicosidi digitalici e degli antiaritmici. Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli di potassiemia quando Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva viene somministrato con tali farmaci e con i seguenti medicinali che possono indurre torsioni di punta:

- Antiaritmici di classe Ia (per es. chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (per es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (per es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (per es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina ev, alofantrina, chetanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfinadina, vincamina ev).

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

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

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di AIIRA e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico, specialmente in pazienti con preesistente compromissione della funzione renale. L'associazione 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 in seguito periodicamente.

L'effetto diuretico, natriuretico ed antiipertensivo di idroclorotiazide è attenuato dai FANS.

L'assorbimento di idroclorotiazide è ridotto da colestipolo o colestiramina.

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

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della diminuita escrezione. Se si devono prescrivere supplementi di calcio o Vitamina D, i livelli sierici di calcio devono essere controllati ed il dosaggio deve essere adeguato di conseguenza.

L'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere potenziato dai tiazidici.

Gli agenti anticolinergici (per es.: atropina, biperidene) possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

I tiazidici possono aumentare il rischio di eventi avversi causati da amantadina.

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (per es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

L'ipotensione posturale può aggravarsi con l'assunzione simultanea di alcool, barbiturici o anestetici.

Il trattamento con un diuretico tiazidico può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'adeguamento posologico di farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. La metformina deve essere impiegata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da possibile insufficienza renale funzionale correlata all'idroclorotiazide.

L'idroclorotiazide può causare una diminuzione della risposta arteriosa alle ammine pressorie (per es.: adrenalina), ma non abbastanza da abolirne l'effetto pressorio.

L'idroclorotiazide può aumentare il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con alte dosi di mezzi di contrasto iodati.

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze di tipo gottoso.

Il trattamento concomitante con baclofene, amifostina, antidepressivi triciclici o neurolettici può causare un potenziamento dell'effetto antiipertensivo ed indurre ipotensione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):

L'uso degli AIIRA non è raccomandato 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 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 lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli 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 ad un trattamento antipertensivo alternativo, 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 di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia). (Vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad 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 seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

Esiste un'esperienza limitata con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi condotti sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usato per il trattamento dell'edema gestazionale, dell'ipertensione gestazionale o della preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza, eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

Allattamento

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA):

Poiché non sono disponibili informazioni in merito all'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide durante l'allattamento al seno, Candesartan e Idroclorotiazide 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

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide viene escreto in piccole quantità nel latte materno umano. I tiazidici somministrati ad alte dosi, provocando una diuresi intensa possono inibire la produzione di latte. L'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva durante l'allattamento non è raccomandato.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si dovrebbe tenere in considerazione che, occasionalmente, con l'uso di Candesartan e Idroclorotiazide Zentiva si potrebbero verificare capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con candesartan cilexetil/idroclorotiazide, gli eventi avversi sono stati lievi e transitori.

La sospensione del trattamento dovuta ad eventi avversi è stata simile con candesartan cilexetil/idroclorotiazide (2,3 - 3,3%) e placebo (2,7 - 4,3%).

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

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

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

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni e Infestazioni	Comune	Infezione respiratoria
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperkaliemia, iponatriemia
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, eruzione cutanea, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Dolore alla schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Danno renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate con l'idroclorotiazide in monoterapia, generalmente alla dose di 25 mg o superiore.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non nota	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, depressione del midollo osseo, anemia emolitica
Patologie del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperglicemia, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (inclusa iposodiemia ed ipopotassiemia)
Disturbi psichiatrici	Raro	Disturbi del sonno, depressione, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Comune	Senso di stordimento, vertigini
Patologie dell'occhio	Raro	Parestesia
	Raro	Transitorio appannamento della vista
	Non nota	Miopia acuta, glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso
Patologie cardiache	Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione posturale
	Raro	Angite necrotizzante (vasculite e vasculite cutanea)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Anoressia, perdita di appetito, irritazione gastrica, diarrea, stipsi
	Raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero (ittero colestatico intraepatico)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea, orticaria, reazioni di fotosensibilità
	Raro	Necrolisi epidermica tossica
	Non nota	Lupus eritematoso sistemico, lupus eritematoso cutaneo

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Glicosuria
	Raro	Disfunzione renale e nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Debolezza
	Raro	Febbre
Indagini diagnostiche	Comune	Aumento dei livelli del colesterolo e dei trigliceridi
	Raro	Aumento della azotemia e creatinina sierica

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

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, le manifestazioni principali da sovradosaggio di candesartan cilexetil sono ipotensione sintomatica e capogiri. Nelle segnalazioni individuali di sovradosaggio (fino a 672 mg di candesartan cilexetil), la guarigione del paziente è avvenuta senza conseguenze.

La manifestazione più frequente da sovradosaggio con idroclorotiazide è la perdita acuta di liquidi e di elettroliti. Sono stati osservati anche sintomi come capogiri, ipotensione, sete, tachicardia, aritmia ventricolare, sedazione /alterazione dello stato di coscienza e crampi muscolari.

Trattamento

Nessuna informazione specifica è disponibile sul trattamento del sovradosaggio con candesartan cilexetil/idroclorotiazide. In caso di sovradosaggio si consiglia, comunque, di intraprendere le misure descritte di seguito.

Quando indicato, si deve considerare l'eventualità di indurre il vomito o di effettuare una lavanda gastrica. Se dovesse insorgere ipotensione sintomatica, occorre istituire un trattamento sintomatico e monitorare i segni 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 di soluzione salina isotonica. Gli elettroliti sierici e l'equilibrio acido/base devono essere monitorati e corretti se necessario. I farmaci simpaticomimetici possono essere somministrati nel caso in cui le misure summenzionate fossero insufficienti.

Candesartan non può essere rimosso tramite emodialisi. Non è nota la quantità di idroclorotiazide che può essere rimossa tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, codice ATC: C09D A06.

Meccanismo d'azione

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e svolge un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione e di altre malattie 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, che è rapidamente convertito in farmaco attivo, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è un ARAII, selettivo per i recettori AT1, con stretta affinità di legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività agonista.

Candesartan non influenza l'ACE o altri sistemi enzimatici di solito associati all'uso degli ACE-inibitori. Poiché non c'è alcun effetto sulla degradazione delle chinine, o sul metabolismo di altre sostanze, come la sostanza P, è improbabile che gli ARAII siano associati a tosse. In studi clinici controllati di confronto tra candesartan cilexetil e ACE-inibitori, l'incidenza della tosse è stata più bassa in pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega o blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori AT1 si manifesta con aumenti dose correlati dei livelli plasmatici di renina, angiotensina I e angiotensina II, e in un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Efficacia clinica e sicurezza

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 a 80 anni o superiore) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan o placebo 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'endpoint primario, gli eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1.000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1.000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, IC 95% da 0,75 a 1,06, p=0,19).

L'idroclorotiazide inibisce il riassorbimento attivo di sodio, principalmente nei tubuli renali distali, e favorisce l'escrezione di sodio, cloro e acqua. L'escrezione renale di potassio e magnesio aumenta in maniera dose-dipendente, mentre il calcio è riassorbito in maggior misura. L'idroclorotiazide diminuisce il volume plasmatico e i liquidi extracellulari e riduce la gittata cardiaca e la pressione sanguigna. Durante la terapia a lungo termine, la riduzione delle resistenze periferiche contribuisce alla riduzione della pressione sanguigna.

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

Candesartan e idroclorotiazide hanno effetti antipertensivi additivi. Nei pazienti ipertesi, candesartan cilexetil/idroclorotiazide causa una riduzione dose dipendente e di lunga durata della pressione arteriosa senza aumenti riflessi della 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/idroclorotiazide, generalmente l’inizio dell’effetto antiipertensivo insorge entro 2 ore. Nel trattamento continuo, il massimo effetto antipertensivo sulla pressione arteriosa si ottiene entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Candesartan cilexetil/idroclorotiazide somministrato una volta al giorno, determina una riduzione efficace ed omogenea della pressione arteriosa nell’arco delle 24 ore, con una piccola differenza tra l’effetto di picco e quello di valle durante l’intervallo fra dosi. In uno studio randomizzato, in doppio-cieco, candesartan cilexetil/ idroclorotiazide 16 mg/12,5 mg somministrato una volta al giorno, ha ridotto in modo significativamente maggiore la pressione arteriosa ed ha controllato un maggior numero di pazienti rispetto all’associazione losartan/idroclorotiazide 50 mg/12,5 mg una volta al giorno.

In studi in doppio cieco randomizzati, l’incidenza degli eventi avversi, specialmente la tosse, è stata più bassa durante il trattamento con candesartan cilexetil/idroclorotiazide che durante il trattamento con le associazioni di ACE-inibitori e idroclorotiazide.

In due studi clinici (randomizzati, in doppio-cieco, controllati verso placebo, in gruppi paralleli) che hanno coinvolto rispettivamente 275 e 1524 pazienti randomizzati, le associazioni candesartan cilexetil/idroclorotiazide da 32 mg/12,5 mg e 32 mg/25 mg hanno indotto riduzioni della pressione arteriosa pari rispettivamente a 22/15 mmHg e 21/14 mmHg, e sono apparse significativamente più efficaci rispetto ai rispettivi componenti singoli.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio-cieco, in gruppi paralleli comprendente 1.975 pazienti randomizzati non adeguatamente controllati con 32 mg di candesartan cilexetil una volta al giorno, l’aggiunta di 12,5 mg o 25 mg di idroclorotiazide ha indotto ulteriori riduzioni della pressione arteriosa. L’associazione candesartan cilexetil/idroclorotiazide da 32 mg/25 mg è stata significativamente più efficace rispetto all’associazione da 32 mg/12,5 mg, e le riduzioni medie globali della pressione arteriosa sono state rispettivamente di 16/10 mmHg e 13/9 mmHg.

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.

L'associazione candesartan cilexetil/idroclorotiazide è efficace, in egual misura, in tutti i pazienti a prescindere dall'età e dal sesso.

Attualmente non sono disponibili dati sull'uso di candesartan cilexetil/idroclorotiazide in pazienti con malattia renale/nefropatia, funzione ventricolare sinistra ridotta/insufficienza cardiaca congestizia e post-infarto miocardico.

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50\ 000$ mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di candesartan cilexetil ed idroclorotiazide non produce un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di entrambe le sostanze.

Assorbimento e distribuzione

Candesartan cilexetil

A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nel principio attivo candesartan. La biodisponibilità assoluta di candesartan è approssimativamente del 40% dopo la somministrazione di una soluzione orale di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse di candesartan cilexetil confrontata con la stessa soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. I valori medi di concentrazione sierica di 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.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale con una biodisponibilità assoluta approssimativamente del 70%. La somministrazione concomitante di cibo incrementa l'assorbimento di circa il 15%. La biodisponibilità può diminuire in pazienti con insufficienza cardiaca ed edema pronunciato.

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

Metabolismo ed eliminazione

Candesartan cilexetil

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 ($t_{1/2}$) di candesartan è di circa 9 ore. Non si osserva accumulo a seguito di dosi ripetute. L'emivita di candesartan rimane immodificata (approssimativamente 9 ore) dopo la somministrazione di candesartan cilexetil in associazione con idroclorotiazide. Nessun accumulo addizionale di candesartan si manifesta dopo somministrazioni ripetute dell'associazione rispetto alla monoterapia.

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

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide non è metabolizzato ed è escreto quasi interamente come farmaco immodificato tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. L'emivita terminale ($t_{1/2}$) di idroclorotiazide è approssimativamente di 8 ore. Approssimativamente il 70% di una dose orale viene eliminata nelle urine entro 48 ore. L'emivita di idroclorotiazide rimane invariata (approssimativamente 8 ore) dopo la somministrazione di idroclorotiazide in associazione con candesartan cilexetil. Non c'è accumulo addizionale di idroclorotiazide dopo somministrazioni ripetute dell'associazione rispetto alla monoterapia.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Candesartan cilexetil

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

Nei pazienti con danno 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 $t_{1/2}$ terminale non è stato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. I corrispondenti cambiamenti in pazienti con danno renale grave sono stati invece di circa il 50% e 110%. Il $t_{1/2}$ terminale di candesartan è stato approssimativamente raddoppiato in pazienti con danno renale grave. La farmacocinetica nei pazienti in emodialisi è stata simile a quella dei pazienti con grave alterazione 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.

Idroclorotiazide

Il t $\frac{1}{2}$ terminale di idroclorotiazide è prolungato nei pazienti con danno renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non si sono osservati effetti tossici nuovi con l'associazione rispetto a quelli osservati con i singoli componenti. 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 eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come rigenerazione, dilatazione e basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di azotemia e creatinina) sono stati indotti da candesartan e potrebbero essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. L'aggiunta di idroclorotiazide potenzia la nefrotossicità di candesartan. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. Queste modificazioni sono state considerate come causate dall'azione farmacologica di candesartan e sono state di scarsa rilevanza clinica.

È stata osservata fetotossicità nella gravidanza avanzata con candesartan. L'aggiunta di idroclorotiazide non ha influenzato significativamente lo sviluppo fetale nei ratti, topi e conigli (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento").

Sia candesartan che idroclorotiazide mostrano attività genotossica a concentrazioni/dosi molto alte. I dati di genotossicità in vitro e in vivo indicano come sia improbabile che candesartan e idroclorotiazide esercitino attività mutagena o clastogenica in condizioni di uso clinico.

Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità con entrambi i componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Trietilcitrato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/AL
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
AIC n.**

041448097 "16MG/12,5MG COMPRESSE" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
041448109 "16MG/12,5MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
041448111 "16MG/12,5MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
041448123 "16MG/12,5MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
041448135 "16MG/12,5MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
041448147 "16MG/12,5MG COMPRESSE" 70 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
041448150 "16MG/12,5MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
041448162 "16MG/12,5MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 27 Aprile 2012 - Data del rinnovo più recente: 31 Dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2019

Agenzia Italiana del Farmaco