RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 8 mg+12,5 mg compresse
CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 16 mg+12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 8 mg+12,5 mg compresse contiene 8 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Eccipiente con effetto noto:
Ogni compressa contiene 117,3 mg di lattosio monoidrato.

Una compressa di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 16 mg+12,5 mg compresse contiene 16 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Eccipiente con effetto noto:
Ogni compressa contiene 109,30 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 8 mg+12,5 mg compresse si presenta in compresse di colore bianco, biconvesse, con una linea di frattura su un lato e la stampa CH8 sullo stesso lato.
CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 16 mg+12,5 mg compresse si presenta in compresse di colore bianco, biconvesse, con una linea di frattura su un lato e la stampa CH16 sullo stesso lato.
La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è indicato per:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è di una compressa una volta al giorno.
Si raccomanda la titolazione della dose con i singoli componenti (candesartan cilexetil e idroclorotiazide). Se opportuno da un punto di vista clinico, si può considerare il passaggio diretto dal trattamento con la monoterapia a quello con CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici. È raccomandata una titolazione della dose di candesartan cilexetil quando si passa dalla monoterapia con idroclorotiazide. CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici può essere somministrato a pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide o CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici a dosaggi inferiori (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Il massimo effetto antipertensivo si ottiene di solito entro 4 settimane dall'inizio del trattamento.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

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 di candesartan cilexetil (in questi pazienti può essere presa in considerazione una dose iniziale di 4 mg).

Danno renale
In questi pazienti è preferibile somministrare i diuretici dell'ansa piuttosto che i tiazidici. È raccomandata la titolazione della dose di candesartan cilexetil nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 di superficie corporea (BSA)) prima di passare al trattamento con CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici (la dose iniziale raccomandata di candesartan cilexetil in questi pazienti è di 4 mg). L'uso di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m^2 BSA) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica
Si raccomanda la titolazione della dose di candesartan cilexetil nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata prima di passare al trattamento con CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici (la dose iniziale raccomandata di candesartan cilexetil è di 4 mg. in questi pazienti).
L'uso di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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 DOC Generici nei bambini appena nati e fino ai 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Uso orale.
CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo.
La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.
Non esiste alcuna interazione clinicamente significativa tra idroclorotiazide e il cibo.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati solfonamidici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Idroclorotiazide è un derivato sulfonammidico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m^2 BSA).
- Grave compromissione della funzionalità epatica e/o colestasi.
- Ipopotassiemia e ipercalcemia refrattarie.
- Gotta.

L'uso concomitante di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73m2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Alterata funzionalità renale/trapianto renale
In questi pazienti è preferibile somministrare i diuretici dell'ansa piuttosto che i tiazidici. Quando CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è somministrato in pazienti con alterata funzionalità renale, si raccomanda di controllare periodicamente i livelli di potassio, creatinina e acido urico.

Non è stato sperimentato l'uso di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

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

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario:
I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono l'insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e compaiono in genere da entro poche ore a una settimana dall'inizio del trattamento. Se non trattato, il glaucoma acuto ad angolo chiuso può causare la perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere la somministrazione di idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Un pronto intervento medico o chirurgico può essere necessario qualora la pressione intraoculare dovesse rimanere non controllata. I fattori di rischio per sviluppare il glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

Duplice 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.

Deplezione di volume intravascolare
In pazienti con deplezione di volume intravascolare e/o sodica può verificarsi ipotensione sintomatica, come descritto per altri agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, l'uso di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici non è raccomandato fino a quando questa condizione non sia stata corretta.

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

Alterata funzionalità epatica
I tiazidici devono essere usati con cautela in pazienti con alterata funzionalità epatica o epatopatia progressiva, poiché minime alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico possono causare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici in pazienti con alterata funzionalità epatica.

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

Iperaldosteronismo primario
Pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono generalmente a medicinali antiipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto l'uso di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici non è raccomandato in questa popolazione

Squilibrio elettrolitico
Una determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli appropriati. I tiazidici, inclusa idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (ipercalcemia, ipokaliemia, iponatriemia, ipomagnesiemia ed alcalosi ipocloremica).
I diuretici tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare aumenti intermittenti e lievi delle concentrazioni sieriche di calcio. Un'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 ipokaliemia. Questo effetto dell'idroclorotiazide sembra meno evidente quando viene associato a candesartan cilexetil. Il rischio di ipokaliemia può aumentare nei pazienti con cirrosi epatica, con diuresi rapida, in pazienti con inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi od ormone adrenocorticotropo (ACTH).

Il trattamento con candesartan cilexetil può causare iperkaliemia, specialmente in presenza di insufficienza cardiaca e/o compromissione della funzionalità renale. L'uso concomitante di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici e 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 noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo) può portare ad aumenti della potassiemia.
Si deve effettuare un monitoraggio del potassio, secondo necessità.
I tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può indurre ipomagnesiemia.

Effetti metabolici ed endocrini
Il trattamento con un diuretico tiazidico può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. Un 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 CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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.

Aspetti generali
In pazienti il cui tono vascolare e la cui funzione renale dipendono in modo predominante dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o con malattia renale di base, compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri medicinali che agiscono su questo sistema, compresi 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 arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare aterosclerotica può comportare l'insorgenza di infarto miocardico o di ictus. Possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità ad idroclorotiazide, indipendentemente dal fatto che i pazienti abbiano o meno un'anamnesi di allergia o di asma bronchiale, ma sono più probabili in questo tipo di pazienti. Con l'uso di diuretici tiazidici è stata riportata esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.
L'effetto antiipertensivo di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici può essere potenziato da altri antiipertensivi.

Gravidanza
La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere istituita una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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).

Tossicità respiratoria acuta
Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea,

febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Eccipienti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".
Questo medicinale contiene lattosio come eccipiente, e pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totatle di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

L'effetto 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 DOC Generici e diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio o sostituti salini contenenti potassio o altri prodotti medicinali che possono innalzare i livelli sierici di potassio (per es. eparina sodica co-trimoxazolo noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo), può portare ad aumenti della potassiemia. Il monitoraggio della potassiemia deve essere effettuato in maniera appropriata in considerazione (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 DOC Generici 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, cloropromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- Altri (per es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina ev, alofantrina, cheetanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfinadina, vincamina ev)

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche del 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 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 antiinfiammatori non steroidei (FANS) (per es. inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (>3 g/die) e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto 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. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante ed in seguito periodicamente.

L'effetto diuretico, natriuretico ed antipertensivo di idroclorotiazide è attenuato dai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

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

L'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici 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.

Agenti anticolinergici (per es.: atropina, biperidene) possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici tiazidici 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 diuretici tiazidici può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'adeguamento posologico di farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica che può derivare da un'eventuale insufficienza renale legata all'idroclorotiazide.

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

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 determinare un aumento dell'effetto antiipertensivo e indurre ipotensione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere 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 accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRAs 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 un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide:
L'esperienza con l'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali non sono sufficienti.
Idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il meccanismo d'azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.
Idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia, a causa del rischio di riduzione del volume del plasma e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.
Idroclorotiazide non deve essere utilizzato per ipertensione essenziale in donne incinte, tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento alternativo può essere usato.

Allattamento

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):
Dato che non sono disponibili informazioni sull'uso di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici durante l'allattamento, l'uso di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con un miglior profilo di sicurezza noto durante l'allattamento, soprattutto in caso di neonati o di bambini prematuri.

Idroclorotiazide:
Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno umano in quantità minime. I tiazidi, causando intensa diuresi ad alte dosi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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 deve tenere in considerazione che, occasionalmente, con l'uso di CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici verificare possono verificarsi capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati
Negli studi clinici controllati eseguiti 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 erano limitate a quelle precedentemente riportate con candesartan cilexetil e/o idroclorotiazide.

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riscontrate con candesartan cilexetil negli studi clinici e nell'esperienza post marketing. Da un'analisi complessiva dei dati provenienti 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 delll'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo.

Le frequenze usate nelle tabelle in tutto il paragrafo 4.8 sono:
Molto comune (≥1/10), Comune (≥1/100, <1/10), Non comune (≥1/1.000, <1/100), Raro (≥1/10.000, <1/1.000) e Molto raro (<1/10.000).

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**

Infezioni e infestazioni	Comune	Infezioni respiratorie
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, 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	Alterazione della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

La tabella sottostante presenta le reazioni avverse riportate con 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 iponatriemia e ipokaliemia)
Disturbi psichiatrici	Raro	Disturbi del sonno, depressione, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Comune	Lieve senso di stordimento, vertigini
	Raro	Parestesia
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata transitoria
	Non nota	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso, effusione coroidale
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)
	Molto raro	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Anoressia, perdita di appetito, irritazione gastrica, diarrea, stipsi
	Raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero (ittero colestatico intraepatico)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash, orticaria, reazioni di fotosensibilità
	Raro	Necrolisi epidermica tossica, reazioni tipo lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo
	Non nota	Lupus eritematoso sistemico, lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Glicosuria
	Raro	Disfunzione renale e nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Debolezza
	Raro	Febbre
Esami diagnostici	Comune	Aumento di colesterolo e trigliceridi
	Raro	Aumento di 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 riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse .

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Sulla base delle considerazioni farmacologiche, le manifestazioni principali di un sovradosaggio di candesartan cilexetil dovrebbero essere 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 principale 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/di alterazione dello stato di coscienza e crampi muscolari.

Modalità di intervento in caso di sovradosaggio
Nessuna informazione specifica è disponibile nel trattamento del sovradosaggio con CANDESARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici. In caso di sovradosaggio si consiglia comunque di intraprendere le seguenti misure.
Quando indicato, si dovrebbe considerare l'eventualità di indurre il vomito o di effettuare una lavanda gastrica. Se dovesse insorgere ipotensione sintomatica, si deve istituire un trattamento sintomatico e monitorare le funzioni vitali. Il paziente deve essere posto in posizione supina con le gambe sollevate. Se questo non fosse sufficiente, il volume plasmatico deve essere incrementato tramite infusione di soluzione salina isotonica. Gli elettroliti sierici e l'equilibrio acido-base devono essere monitorati e corretti, se necessario. Possono essere somministrati farmaci simpaticomimetici 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: Antagonisti dell'Angiotensina II + diuretici, codice ATC C09D A06.

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione e di altre malattie cardiovascolari. Esso ha un ruolo anche 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 (AT_1).

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco che è rapidamente convertito nella sostanza attiva, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è AIIRA selettivo per i recettori AT_1, con stretto 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 antagonisti dei recettori dell'angiotensina II siano associati a tosse. In studi clinici controllati di confronto tra candesartan cilexetil e ACE-inibitori, l'incidenza della tosse è stata più bassa nei pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega né blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori AT_1 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.

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 con 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan o placebo con altri trattamenti antiipertensivi aggiuntivi secondo necessità. La pressione arteriosa è stata ridotta da 166/90 a 145/80 mmHg nel gruppo trattato con candesartan, e da 167/90 a 149/82 mmHg nel gruppo di controllo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'end-point primario, eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 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, 95% CI 0,75 - 1,06, p = 0,19).

L'idroclorotiazide inibisce il riassorbimento attivo di sodio, principalmente nei tubuli renali distali e favorisce l'escrezione di sodio, cloruro 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 arteriosa. Durante la terapia a lungo termine, la riduzione delle resistenze periferiche contribuisce alla riduzione della pressione arteriosa.

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

Candesartan e idroclorotiazide hanno effetti antiipertensivi additivi.

Nei pazienti ipertesi, candesartan cilexetil/idroclorotiazide causa una riduzione dose dipendente e di lunga durata sulla pressione arteriosa senza aumenti riflessi della frequenza cardiaca. Non si sono osservati gravi o eccessivi effetti di ipotensione da prima dose o effetti "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 continuato, il massimo effetto antipertensivo sulla pressione arteriosa si ottiene entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Candesartan cilexetil/idroclorotiazide compresse somministrato una volta al giorno determina una riduzione efficace ed omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore, con una piccola differenza nel rapporto 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 rispetto al trattamento con le combinazioni di ACE inibitori ed idroclorotiazide.

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

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

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.

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 ≥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 e idroclorotiazide non produce un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di ciascuno dei componenti.

Assorbimento e distribuzione
Candesartan cilexetil
A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta di candesartan è approssimativamente del 40% dopo somministrazione di una soluzione orale di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse di candesartan cilexetil, confrontata con la soluzione orale, è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. 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 non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa.
Candesartan è altamente legato alle proteine plasmatiche (più del 99%). Il volume apparente di distribuzione è di 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 approssimativamente di 0,8 l/kg.

Biotrasformazione 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 su CYP3A4. Sulla base dei dati in vitro, non sono attese interazioni in vivo con farmaci il cui metabolismo dipende dagli isoenzimi del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. L'emivita terminale ($t_{½}$) 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 somministrazione di candesartan cilexetil in combinazione con idroclorotiazide. Nessun accumulo addizionale di candesartan si manifesta dopo somministrazioni ripetute della combinazione rispetto alla monoterapia.
La clearance plasmatica totale di candesartan è circa 0,37 ml/min/kg, con una clearance renale di circa 0,19 ml/min/kg. L'escrezione renale avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di dose orale di candesartan cilexetil marcato ^{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 ritrova 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 ($t_{1/2}$) dell'idroclorotiazide è approssimativamente di 8 ore. Circa il 70% di una dose orale è eliminata nelle urine entro 48 ore. L'emivita dell'idroclorotiazide rimane invariata (approssimativamente 8 ore) dopo somministrazione di idroclorotiazide in combinazione con candesartan cilexetil. Non c'è accumulo addizionale di idroclorotiazide dopo somministrazioni ripetute della combinazione rispetto alla monoterapia.

Farmacocinetica in popolazioni speciali
Candesartan cilexetil
Negli anziani (età superiore ai 65 anni) sia la C_{max} che la AUC di candesartan risultano aumentate circa del 50% e 80% rispettivamente in confronto ai soggetti giovani. Comunque, la risposta pressoria e l'incidenza di eventi avversi sono simili dopo la somministrazione di una stessa dose di candesartan/idroclorotiazide nei pazienti giovani e anziani (vedere paragrafo 4.2).
In pazienti con alterazione della funzione renale di grado lieve e moderato, la C_{max} e la AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e il 70%, ma il $t_{1/2}$ terminale non è stato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. Le variazioni corrispondenti in pazienti con grave compromissione della funzione renale sono state pari rispettivamente a circa il 50% e 110%. Il $t_{1/2}$ terminale di candesartan è risultato approssimativamente raddoppiato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale. Il profilo farmacocinetico nei pazienti in emodialisi è risultato simile a quello dei pazienti con alterata funzionalità renale di grado severo.
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 $t_{1/2}$ terminale dell'idroclorotiazide è prolungato nei pazienti con compromissione della funzione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Non si sono osservati effetti tossici nuovi con la combinazione 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 dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come rigenerazione, dilatazione e basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di urea 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 state possono essere considerate come conseguenti all'azione farmacologica di candesartan e di scarsa rilevanza clinica.
É 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).
Candesartan ed idroclorotiazide mostrano attività genotossica a concentrazioni/dosi molto alte. I dati di genotossicità *in vitro* e *in vivo* indicano che è improbabile che candesartan ed idroclorotiazide esercitino attività mutagenica o clastogenica nelle condizioni di uso clinico. Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità con entrambi i composti.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC-PVDC/Al
Confezioni: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 compresse

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl, via Turati 40, 20121 Milano

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

040508018 - 8 mg/12,5 mg compresse - 7 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508020 - 8 mg/12,5 mg compresse - 14 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508032 - 8 mg/12,5 mg compresse - 28 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508044 - 8 mg/12,5 mg compresse - 30 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508057 - 8 mg/12,5 mg compresse - 56 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508069 - 8 mg/12,5 mg compresse - 70 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508071 - 8 mg/12,5 mg compresse - 90 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508083 - 8 mg/12,5 mg compresse - 98 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508095 - 16 mg/12,5 mg compresse - 7 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508107 - 16 mg/12,5 mg compresse - 14 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508119 - 16 mg/12,5 mg compresse - 28 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508121 - 16 mg/12,5 mg compresse - 30 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508133 - 16 mg/12,5 mg compresse - 56 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508145 - 16 mg/12,5 mg compresse - 70 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508158 - 16 mg/12,5 mg compresse - 90 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040508160 - 16 mg/12,5 mg compresse - 98 compresse in blister PVC-PVDC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2022