

## **ALLEGATO III**

***RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA  
E FOGLIO ILLUSTRATIVO***

***RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO***

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 8 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 16 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 32 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 32 mg/25 mg compresse

[Vedere Allegato I – da completare localmente]

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[da completare localmente]

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

[da completare localmente]

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ratacand Plus 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 Ratacand Plus 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 Ratacand Plus. E' raccomandata una titolazione della dose di candesartan cilexetil quando si passa dalla monoterapia con idroclorotiazide. Ratacand Plus può essere somministrato a pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con candesartan cilexetil o idroclorotiazide o Ratacand Plus a dosaggi inferiori.

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.

##### *Pazienti con 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).

#### *Pazienti con alterata funzionalità renale*

In questi pazienti è preferibile somministrare i diuretici dell'ansa piuttosto che i tiazidici. E' raccomandata la titolazione della dose di candesartan cilexetil nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA)) prima di passare al trattamento con Ratacand Plus (la dose iniziale raccomandata di candesartan cilexetil in questi pazienti è di 4 mg).

L'uso di Ratacand Plus è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) (vedere paragrafo 4.3).

#### *Pazienti con alterata funzionalità 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 Ratacand Plus (la dose iniziale raccomandata di candesartan cilexetil è di 4 mg in questi pazienti).

L'uso di Ratacand Plus 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 Ratacand Plus non sono state stabilite nei bambini appena nati e fino ai 18 anni di età. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Ratacand Plus 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 o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ai derivati sulfonamidici.

Idroclorotiazide è un derivato sulfonamidico.

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<sup>2</sup> BSA).

Grave compromissione della funzionalità epatica e/o colestasi.

Ipotassiemia e ipercalcemia refrattarie.

Gotta.

#### **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 Ratacand Plus 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 Ratacand Plus 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 creatinemia in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in presenza di rene unico.

##### *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 Ratacand Plus 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 Ratacand Plus 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 Ratacand Plus 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 Ratacand Plus 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) 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 Ratacand Plus 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 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 Ratacand Plus può essere potenziato da altri antiipertensivi.

Questo medicinale contiene lattosio, come eccipiente, e pertanto i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### *Gravidanza*

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (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 iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

L'effetto 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 Ratacand Plus 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), 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 Ratacand Plus 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, sparfloxacina, 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 acetilsalicylico (>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. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante e 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 adeguato di conseguenza.

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

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 diuretici tiazidici può ridurre 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.

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 causare un potenziamento dell'effetto antiipertensivo ed 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 ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere 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, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### Idroclorotiazide:

L'esperienza con l'uso di idroclorotiazide in gravidanza è limitata, specie durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

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 ed indurre 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 cause del rischio di diminuzione del volume del plasma e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usato per ipertensione essenziale in donne incinte tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

##### Allattamento

##### Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA)

Dato che non sono disponibili informazioni sull'uso di Ratacand Plus durante l'allattamento, l'uso di Ratacand Plus 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 escreto nel latte materno umano in quantità minime. I tiazidi, causando intensa diuresi ad alte dosi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Ratacand Plus 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 possono verificarsi capogiri o affaticamento durante il trattamento con Ratacand Plus.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con candesartan cilexetil/idroclorotiazide le reazioni avverse sono state lievi e transitorie. 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ )

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Infezioni ed 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
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 ed 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.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, depressione del midollo osseo, anemia emolitica

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Disturbi 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
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	Rash, orticaria, reazioni di fotosensibilità
	Raro	Necrolisi epidermica tossica, reazioni tipo lupus eritematoso cutaneo, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Spasmo muscolare
Patologie renali ed urinarie	Comune	Glicosuria
	Raro	Disfunzione renale e nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Debolezza
	Raro	Febbre
Esami diagnostici	Comune	Aumenti di colesterolo e trigliceridi
	Raro	Aumenti di azotemia e creatinina sierica

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Sintomi*

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, la manifestazione principale da sovradosaggio di candesartan cilexetil dovrebbe essere ipotensione sintomatica e capogiro. 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, aritmie ventricolari, sedazione/alterazione dello stato di coscienza e crampi muscolari.

##### *Modalità di intervento in caso di sovradosaggio*

Nessuna informazione specifica è disponibile nel trattamento di sovradosaggio con Ratacand Plus. 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. 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: Antagonisti dell'Angiotensina II + diuretici, codice ATC : C09DA06

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 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 (AT<sub>1</sub>).

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco che è rapidamente convertito in sostanza attiva, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è un AIIRA selettivo per i recettori AT<sub>1</sub>, 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 (AIIRA) 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 né blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori AT<sub>1</sub> 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 su 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan o placebo con altri trattamenti antiipertensivi aggiuntivi secondo necessità. La pressione sanguigna è stata ridotta da 166/90 a 145/80 mmHg nel gruppo trattato con candesartan, e da 167/90 a 149/82 mmHg nel gruppo di controllo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'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, CI 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 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, Ratacand Plus 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 effetti rebound dopo la sospensione del trattamento.

Dopo somministrazione di una singola dose di Ratacand Plus, l'inizio dell'effetto antiipertensivo insorge generalmente entro 2 ore. Nel trattamento continuato, il massimo effetto antiipertensivo sulla pressione arteriosa si ottiene entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Ratacand Plus, 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, Ratacand Plus 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 Ratacand Plus rispetto al trattamento con la combinazione di ACE-inibitori ed 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 sanguigna 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 1975 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 sanguigna. 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 sanguigna sono state rispettivamente di 16/10 mmHg e 13/9 mmHg.

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.

## **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 nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta di candesartan è approssimativamente del 40% dopo somministrazione di una soluzione orale di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse confrontata con la soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. I valori medi di concentrazione 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 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 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 CYP3A4. Sulla base di 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 ( $t_{1/2}$ ) 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 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 totale plasmatica di candesartan è circa 0,37 ml/min/kg, con una clearance renale di circa 0,19 ml/min/kg. L'escrezione renale avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di dose orale di candesartan cilexetil marcato  $^{14}\text{C}$ , 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 metabolizzata ed è escreta 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 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*

Nei soggetti 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 Ratacand Plus nei pazienti giovani e anziani (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con alterazione della funzionalità renale di grado lieve e moderato, la  $C_{\max}$  e la AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e il 70%, ma il  $t_{1/2}$  non è risultato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. Le variazioni corrispondenti in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale sono state pari rispettivamente a circa il 50% e il 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 di idroclorotiazide è prolungato nei pazienti con alterazione 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 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 possono essere considerate come conseguenti all'azione farmacologica di candesartan e di scarsa rilevanza clinica.

E' stata osservata fetotossicità nella gravidanza avanzata con candesartan. L'aggiunta di idroclorotiazide non ha influenzato significativamente lo sviluppo fetale nei ratti, topi o 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**

[da completare localmente]

### **6.2 Incompatibilità**

[da completare localmente]

### **6.3 Periodo di validità**

[da completare localmente]

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto**

[da completare localmente]

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[vedere Allegato I- da completare localmente]

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

[da completare localmente]

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

[da completare localmente]

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[da completare localmente]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della {nome della MS/Agenzia}

## ***ETICHETTATURA***



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ASTUCCIO DI CARTONE PER BLISTER/ASTUCCIO PER FLACONE/ETICHETTA PER  
FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 8 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 16 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 32 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 32 mg/25 mg compresse

[vedere Allegato I - a completare localmente]

candesartan cilexetil/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

[da completare localmente]

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

[da completare localmente]

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

[da completare localmente]

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[vedere Allegato I - da completare localmente]

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

[da completare localmente]

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

[da completare localmente]

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

[da completare localmente]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

blister non perforato, blister perforato

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 8 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 16 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 32 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 32 mg/25 mg compresse

[vedere Allegato I - da completare localmente]

candesartan cilexetil/idroclorotiazide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[vedere Allegato I - da completare localmente]

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad

**4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister calendarizzato non perforato (7, 14, 28, 56 e 98 compresse)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 8 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 16 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 32 mg/12,5 mg compresse  
Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 32 mg/25 mg compresse  
[vedere Allegato I - da completare localmente]

candesartan cilexetil/idroclorotiazide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[vedere Allegato I - da completare localmente]

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad

**4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Lun Mar Mer Gio Ven Sab Dom

***FOGLIO ILLUSTRATIVO***

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 8 mg/12,5 mg compresse**  
**Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 16 mg/12,5 mg compresse**  
**Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 32 mg/12,5 mg compresse**  
**Atacand Plus e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 32 mg/25 mg compresse**

[vedere Allegato I - da completare localmente]  
candesartan cilexetil/idroclorotiazide

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Ratacand Plus e a che cosa serve
2. Prima di prendere Ratacand Plus
3. Come prendere Ratacand Plus
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ratacand Plus
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'È RATACAND PLUS E A CHE COSA SERVE**

Il nome del medicinale è Ratacand Plus. È usato per trattare la pressione sanguigna alta (ipertensione) nei pazienti adulti. Contiene due principi attivi: candesartan cilexetil ed idroclorotiazide. Questi agiscono insieme per abbassare la pressione sanguigna.

- Candesartan cilexetil appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Esso causa il rilassamento e la dilatazione dei vasi sanguigni. Questo aiuta a ridurre la pressione sanguigna.
- Idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati diuretici (che aiutano ad urinare). Questo aiuta l'organismo ad eliminare l'acqua e i sali come il sodio nelle urine. Questo contribuisce a ridurre la pressione sanguigna.

Il medico può prescrivere Ratacand Plus se la sua pressione sanguigna non è stata adeguatamente controllata da candesartan cilexetil o idroclorotiazide da soli.

## **2. PRIMA DI PRENDERE RATACAND PLUS**

### **Non prenda Ratacand Plus se:**

- è allergico (ipersensibile) a candesartan cilexetil o idroclorotiazide o uno qualsiasi degli eccipienti di Ratacand Plus (vedere paragrafo 6).
- è allergico ai medicinali sulfonamidici. Se non è sicuro che questa condizione possa riguardarla, consulti il medico.
- è in stato di gravidanza da più di 3 mesi (è meglio evitare l'uso di Ratacand Plus anche nelle prime fasi della gravidanza – vedere il paragrafo relativo alla gravidanza).
- ha gravi problemi ai reni.
- ha una grave malattia del fegato o ostruzione delle vie biliari (un problema di drenaggio della bile da parte della cistifellea).
- ha persistentemente bassi livelli di potassio nel sangue.
- ha persistentemente alti livelli di calcio nel sangue.
- ha avuto la gotta.

Se non è sicuro che una di queste condizioni la riguardi, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Ratacand Plus.

### **Faccia particolare attenzione con Ratacand Plus**

Prima di prendere o mentre sta prendendo Ratacand Plus, dica al medico se:

- ha il diabete.
- ha problemi al cuore, fegato o reni.
- ha recentemente subito un trapianto di reni.
- vomita, ha recentemente avuto vomito grave o diarrea.
- ha una malattia della ghiandola surrenale, nota come Sindrome di Conn (chiamata anche iperaldosteronismo primario).
- ha avuto una malattia chiamata lupus eritematoso sistemico (SLE).
- ha la pressione sanguigna bassa.
- ha mai avuto un ictus.
- ha avuto allergie o asma.
- informi il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Ratacand Plus non è raccomandato all'inizio della gravidanza, e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare grave danno al bambino se preso in questo periodo (vedere paragrafo Gravidanza).

Il medico può aver bisogno di visitarla più spesso e fare degli esami se manifesta una di queste condizioni.

Se sta per subire un'operazione, dica al medico o al dentista che sta prendendo Ratacand Plus. Questo perché Ratacand Plus, quando associato con alcuni anestetici, può causare una caduta della pressione sanguigna.

Ratacand Plus può aumentare la sensibilità della pelle al sole.

### **Uso nei bambini**

Non si ha esperienza con l'uso di Ratacand Plus nei bambini (al di sotto dei 18 anni di età). Quindi Ratacand Plus non deve essere somministrato ai bambini.

### **Assunzione con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Ratacand Plus può influire sul meccanismo di azione di altri medicinali, e alcuni medicinali possono avere un effetto su Ratacand Plus. Se sta prendendo determinati medicinali, il medico può aver bisogno di fare degli esami del sangue di tanto in tanto.

In particolare, dica al medico se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- Altri medicinali che aiutano ad abbassare la pressione sanguigna, inclusi beta-bloccanti, diazossido e ACE-inibitori come enalapril, captopril, lisinopril o ramipril.
- Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) come ibuprofene, naprossene, diclofenac, celecoxib o etoricoxib (medicinali per alleviare il dolore e l'infiammazione).
- Acido acetilsalicilico (se ne sta assumendo più di 3 g al giorno) (medicinale per alleviare il dolore e l'infiammazione).
- Supplementi di potassio o sostituti del sale contenenti potassio (medicinali che aumentano il livello di potassio nel sangue).
- Supplementi di calcio o vitamina D.
- Medicinali per abbassare il colesterolo, come colestipolo o colestiramina.
- Medicinali per il diabete (comprese orali o insulina).
- Medicinali per controllare il battito cardiaco (agenti antiaritmici) come digossina e beta-bloccanti.
- Medicinali la cui azione può essere influenzata dai livelli sanguigni di potassio, come alcuni farmaci antipsicotici.
- Eparina (una medicina per fluidificare il sangue).
- medicinali che aiutano ad urinare (diuretici).
- Lassativi.
- Penicillina (un antibiotico).

- Amfotericina (per il trattamento delle infezioni fungine).
- Litio (un medicinale per problemi di salute mentale).
- Steroidi, come prednisolone.
- Ormone ipofisario (ACTH).
- Medicinali per trattare il cancro.
- Amantadina (per il trattamento del morbo di Parkinson o per gravi infezioni causate da virus).
- Barbiturici (un tipo di sedativo usato anche per il trattamento dell'epilessia).
- Carbenoxolone (per il trattamento della malattia esofagea o per le ulcere orali).
- Agenti anticolinergici come atropina e biperidene.
- Ciclosporina, un medicinale usato nei trapianti di organo per evitarne il rigetto.
- Altri medicinali che possono potenziare l'effetto antiipertensivo, come baclofene (un medicinale per alleviare la spasticità), amifostina (usato per il trattamento del cancro) ed alcuni medicinali antipsicotici.

#### **Assunzione di Ratacand Plus con cibi e bevande (in particolare alcol)**

- Può prendere Ratacand Plus con o senza cibo.
- Quando le viene prescritto Ratacand Plus, parli con il medico prima di bere alcol. L'alcol può farla sentire debole o stordita.

#### **Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Ratacand Plus prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Ratacand Plus. Ratacand Plus non è raccomandato all'inizio della gravidanza, e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché esso può causare grave danno al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

##### Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Ratacand Plus non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, specialmente se il bambino è neonato o è nato prematuro.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcune persone possono sentirsi stanche o stordite quando prendono Ratacand Plus. Se questo le accade, non guidi né usi strumenti o macchinari.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Ratacand Plus**

Ratacand Plus contiene lattosio che è un tipo di zucchero. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **3. COME PRENDERE RATACAND PLUS**

Prenda sempre Ratacand Plus seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. È importante continuare a prendere Ratacand Plus ogni giorno.

La dose abituale di Ratacand Plus è una compressa una volta al giorno.

Ingerisca la compressa con un sorso d'acqua.

Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Questo la aiuterà a ricordarsi di prenderla.

#### **Se prende più Ratacand Plus di quanto deve**

Se prende più Ratacand Plus di quanto prescritto dal medico, contatti immediatamente un medico o un farmacista per chiedere consiglio.

#### **Se dimentica di prendere Ratacand Plus**



Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda solo la dose successiva come al solito.

#### **Se interrompe il trattamento con Ratacand Plus**

Se interrompe il trattamento con Ratacand Plus, la sua pressione sanguigna può aumentare di nuovo. Quindi non interrompa il trattamento con Ratacand Plus senza prima averne parlato al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Ratacand Plus, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Ratacand Plus può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. E' importante che lei sia consapevole di quali possano essere questi effetti indesiderati.

Alcuni degli effetti indesiderati di Ratacand Plus sono causati da candesartan cilexetil e alcuni sono causati da idroclorotiazide.

#### **Smetta di prendere Ratacand Plus e richieda immediatamente un aiuto medico se manifesta una delle seguenti reazioni allergiche:**

- difficoltà nella respirazione, con o senza gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e/o della gola.
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e/o della gola, che possono causare difficoltà nella deglutizione.
- grave prurito della pelle (con bolle in rilievo).

Ratacand Plus può causare una riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue. La sua resistenza alle infezioni può diminuire e potrebbe notare stanchezza, infezione o febbre. Se questo accade, contatti il medico. Il medico può eseguire occasionalmente degli esami del sangue per controllare se Ratacand Plus ha avuto degli effetti sul suo sangue (agranulocitosi).

Altri possibili effetti indesiderati includono:

#### **Comune (si manifesta da 1 a 10 utilizzatori su 100)**

- Modifiche dei risultati degli esami del sangue:
  - Una quantità ridotta di sodio nel sangue. Se questa riduzione è grave, allora lei può notare debolezza, mancanza di energia o crampi muscolari.
  - Una quantità aumentata o ridotta di potassio nel sangue, specialmente se lei ha già problemi ai reni o scompenso cardiaco. Se questo aumento o riduzione è grave, allora lei può notare stanchezza, debolezza, un battito cardiaco irregolare o formicolio.
  - Una quantità aumentata di colesterolo, zucchero o acido urico nel sangue.
- Zucchero nelle urine
- Senso di stordimento/giramento di testa o debolezza
- Mal di testa.
- Infezione respiratoria.

#### **Non comune (si manifesta in meno di 1 utilizzatore su 100)**

- Pressione sanguigna bassa. Questo può farla sentire debole o stordito.
- Perdita di appetito, diarrea, stitichezza, irritazione dello stomaco.
- Eruzione cutanea, eruzione con gonfiore (orticaria), eruzione causata da sensibilità alla luce del sole.

#### **Raro (si manifesta in meno di 1 utilizzatore su 1.000)**

- Ittero (ingiallimento della pelle o della parte bianca dell'occhio). Se questo le accade, contatti immediatamente il medico.

- Effetti sul funzionamento dei suoi reni, specialmente se ha già problemi ai reni o scompenso cardiaco.
- Difficoltà nel dormire, depressione, senso di irrequietezza.
- Formicolio o pizzicore delle braccia o delle gambe.
- Visione offuscata per un breve periodo.
- Battito cardiaco anormale.
- Difficoltà respiratorie (incluso infiammazione polmonare e liquido nei polmoni).
- Temperatura alta (febbre).
- Infiammazione del pancreas. Questo causa dolore allo stomaco da moderato a grave.
- Crampi muscolari.
- Danno dei vasi sanguigni che causa l'insorgenza di puntini di colore rosso o porpora sulla pelle.
- Una riduzione dei globuli rossi o bianchi o delle piastrine. Può notare stanchezza, infezione, febbre, facilità alle tumefazioni (lividi).
- Eruzione cutanea grave che si sviluppa rapidamente, con formazione di vesciche e spellature sulla pelle e talvolta nella bocca.
- Peggioramento delle esistenti reazioni tipo-lupus eritematoso o comparsa di insolite reazioni della pelle

**Molto raro (si manifesta in meno di 1 utilizzatore su 10.000)**

- Gonfiore della faccia, delle labbra, della lingua e/o della gola.
- Prurito.
- Dolore alla schiena, dolore alle giunture e ai muscoli.
- Modifiche nel funzionamento del fegato, inclusa infiammazione del fegato (epatite). Può notare stanchezza, ingiallimento della pelle e della parte bianca dell'occhio e sintomi simili all'influenza.
- Tosse.
- Nausea.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE RATACAND PLUS

[da completare localmente]

- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
- Non usi Ratacand Plus dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione, sul blister o sul flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Ratacand Plus

[da completare localmente]

### Descrizione dell'aspetto di Ratacand Plus e contenuto della confezione

[da completare localmente]

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[vedere Allegato I - da completare localmente]

{Nome e indirizzo del produttore}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

<b>Nome del medicinale</b>	<b>Nome dello Stato Membro</b>
Atacand Plus	Austria, Belgio, Cipro, Repubblica Ceca, Estonia, Germania, Grecia, Finlandia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Lussemburgo, Olanda, Norvegia, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia
Hytacand	Francia, Portogallo
Atacand Zid	Danimarca
Ratacand Plus	Italia

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il (MM/AAAA)**

[da completare localmente]