

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI DOSAGGI DEI
MEDICINALI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 2 mg - Tabletten	2 mg	compressa	Uso orale
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 4 mg - Tabletten	4 mg	compressa	Uso orale
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 8 mg - Tabletten	8 mg	compressa	Uso orale
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 16 mg - Tabletten	16 mg	compressa	Uso orale
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 32 mg - Tabletten	32 mg	compressa	Uso orale
Austria	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 4 mg – Tabletten	4 mg	compressa	Uso orale
Austria	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 8 mg – Tabletten	8 mg	compressa	Uso orale
Austria	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 16 mg – Tabletten	16 mg	compressa	Uso orale
Austria	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 32 mg – Tabletten	32 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	2 mg	compressa	Uso orale
Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale
Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Bulgaria	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Bulgaria	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Bulgaria	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Cipro	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale
Cipro	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Cipro	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Cipro	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Repubblica Ceca	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	compressa	Uso orale
Repubblica Ceca	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	compressa	Uso orale
Repubblica Ceca	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	compressa	Uso orale
Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale
Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Estonia	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Estonia	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Estonia	AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	2 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Francia	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 4 mg, comprimé sécable	4 mg	compressa	Uso orale
Francia	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 8 mg, comprimé sécable	8 mg	compressa	Uso orale
Francia	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 16 mg, comprimé sécable	16 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 32 mg, comprimé sécable	32 mg	compressa	Uso orale
Francia	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 4 mg, comprimé sécable	4 mg	compressa	Uso orale
Francia	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 8 mg, comprimé sécable	8 mg	compressa	Uso orale
Francia	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 16 mg, comprimé sécable	16 mg	compressa	Uso orale
Francia	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 32 mg, comprimé sécable	32 mg	compressa	Uso orale
Germania	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 4 mg	4 mg	compressa	Uso orale
Germania	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 8 mg	8mg	compressa	Uso orale
Germania	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 16 mg	16 mg	compressa	Uso orale
Germania	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand PROTECT 32 mg Tabletten	32mg	compressa	Uso orale
Germania	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 2 mg Tabletten	2 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 4 mg Tabletten	4 mg	compressa	Uso orale
Germania	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 8 mg Tabletten	8 mg	compressa	Uso orale
Germania	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 16 mg Tabletten	16 mg	compressa	Uso orale
Germania	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 32 mg Tabletten	32 mg	compressa	Uso orale
Grecia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	2 mg	compressa	Uso orale
Grecia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale
Grecia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Grecia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Grecia	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Ungheria	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Ungheria	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale
Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Islanda	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	compressa	Uso orale
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Irlanda	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Irlanda	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	compressa	Uso orale
Irlanda	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	compressa	Uso orale
Irlanda	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Irlanda	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	compressa	Uso orale
Irlanda	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	compressa	Uso orale
Italia	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	2 mg	compressa	Uso orale
Italia	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	4 mg	compressa	Uso orale
Italia	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	8mg	compressa	Uso orale
Italia	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	16 mg	compressa	Uso orale
Italia	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	32 mg	compressa	Uso orale
Italia	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 2 mg	2 mg	compressa	Uso orale
Italia	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 4 mg	4 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Italia	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 8 mg	8 mg	compressa	Uso orale
Italia	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 16 mg	16 mg	compressa	Uso orale
Italia	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 32 mg	32 mg	compressa	Uso orale
Lettonia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Lettonia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Lituania	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale
Lituania	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Lituania	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Lituania	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	2 mg	compressa	Uso orale
Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	8mg	compressa	Uso orale
Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Malta	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Malta	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 2, tabletten 2 mg	2 mg	compressa	Uso orale
Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 4, tabletten 4 mg	4 mg	compressa	Uso orale
Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 8, tabletten 8 mg	8 mg	compressa	Uso orale
Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 16, tabletten 16 mg	16 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 32, tabletten 32 mg	32 mg	compressa	Uso orale
Norvegia	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale
Norvegia	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	8mg	compressa	Uso orale
Norvegia	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo , Norway	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Norvegia	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	32mg	compressa	Uso orale
Polonia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Sweden	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale
Polonia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Sweden	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Polonia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Sweden	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Polonia	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Sweden	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	2 mg	compressa	Uso orale
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand 32 mg	32 mg	compressa	Uso orale
Portogallo	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	2 mg	compressa	Uso orale
Portogallo	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	4 mg	compressa	Uso orale
Portogallo	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	8 mg	compressa	Uso orale
Portogallo	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	16 mg	compressa	Uso orale
Portogallo	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	32 mg	compressa	Uso orale
Romania	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	compressa	Uso orale
Romania	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Romania	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	compressa	Uso orale
Repubblica Slovacca	AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	compressa	Uso orale
Repubblica Slovacca	AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	compressa	Uso orale
Repubblica Slovacca	AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	compressa	Uso orale
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	compressa	Uso orale
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	compressa	Uso orale
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	compressa	Uso orale
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 32 mg	32 mg	compressa	Uso orale
Spagna	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 4 mg comprimidos	4 mg	compressa	Uso orale
Spagna	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 8 mg comprimidos	8mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 16 mg comprimidos	16 mg	compressa	Uso orale
Spagna	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 32 mg comprimidos	32 mg	compressa	Uso orale
Spagna	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg comprimidos	4 mg	compressa	Uso orale
Spagna	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 8 mg comprimidos	8 mg	compressa	Uso orale
Spagna	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 16 mg comprimidos	16 mg	compressa	Uso orale
Spagna	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 32 mg comprimidos	32 mg	compressa	Uso orale
Spagna	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 4 mg comprimidos	4 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 8 mg comprimidos	8 mg	compressa	Uso orale
Spagna	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 16 mg comprimidos	16 mg	compressa	Uso orale
Spagna	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 32 mg comprimidos	32 mg	compressa	Uso orale
Svezia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	2 mg	compressa	Uso orale
Svezia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale
Svezia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Svezia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Svezia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Svezia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	4 mg	compressa	Uso orale
Svezia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	8mg	compressa	Uso orale
Svezia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	16 mg	compressa	Uso orale
Svezia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	32 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Inghilterra	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Inghilterra	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 2 mg	2 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 4 mg	4 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 8 mg	8 mg	compressa	Uso orale
Inghilterra	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 16 mg	16 mg	compressa	Uso orale

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Inghilterra	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 32 mg	32 mg	compressa	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER LA RICHIESTA DI MODIFICA DEL
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E
DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO, PRESENTATA DALL'AGENZIA EUROPEA PER I
MEDICINALI**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI ATACAND E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDERE ALLEGATO I)

Atacand contiene candesartan cilexetil, un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB), indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti e per il trattamento di pazienti adulti con insufficienza cardiaca e funzione sistolica del ventricolo sinistro compromessa (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$) come terapia aggiuntiva agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o quando gli ACE-inibitori non sono tollerati.

Questo medicinale è stato preso in esame per essere sottoposto a un'armonizzazione del sommario delle caratteristiche del prodotto (SPC) ed è stato elaborato un rapporto per risolvere le divergenze e armonizzare le informazioni sul prodotto (IP) autorizzate a livello nazionale nei vari paesi europei. Ai fini dell'armonizzazione, il CHMP si è basato sulle IP nazionali, sulle risposte fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) e sulle conoscenze scientifiche disponibili. Sono state riscontrate incongruenze in un certo numero di aree, in particolare nelle sezioni 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4 dell'SPC. Sono state armonizzate anche altre sezioni.

Sezione 4.1 Indicazioni terapeutiche

Indicazione per l'ipertensione

L'indicazione per l'ipertensione è stata approvata in tutti gli Stati membri. Il CHMP ha pertanto avallato la dicitura "*Ipertensione essenziale*".

Indicazione per l'insufficienza cardiaca

L'indicazione per l'insufficienza cardiaca è stata approvata in tutti gli Stati membri. Tuttavia, l'indicazione approvata in uno Stato membro esclude i pazienti che rientrano nella classe funzionale IV secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA).

Il CHMP ha esaminato i fondamenti alla base di questa esclusione. In base ai dati disponibili, compresi i risultati provenienti dal programma di studio CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), al quale hanno partecipato pazienti delle classi funzionali NYHA da II a IV, il comitato ha osservato che non vi è motivo di escludere i pazienti della classe NYHA IV. È stato riconosciuto che i dati relativi a questa popolazione sono limitati; tuttavia, l'analisi dell'endpoint primario composito, morte cardiovascolare o ricovero in ospedale dovuto a insufficienza cardiaca, discriminato in base a sottogruppi per le varie classi NYHA, negli studi su pazienti con bassa frazione di eiezione (CHARM-Alternative e CHARM-Added congiunti, parti del programma CHARM), ha rivelato rapporti di rischio (Hazard Ratio, HR) inferiori a 1,0 a favore del candesartan rispetto al placebo in tutti i sottogruppi NYHA.

Inoltre, non sono state evidenziate indicazioni convincenti comprovanti che i risultati ottenuti nei vari sottogruppi corrispondenti alle diverse classi NYHA fossero apprezzabilmente differenti da quelli descritti per la popolazione complessiva. Per di più, non vi sono motivi biologici ovvi per cui i pazienti che rientrano nella classe NYHA IV debbano rispondere al candesartan in maniera differente da altri pazienti, come ad esempio quelli della classe NYHA III.

Il CHMP ha constatato che il rapporto rischi/benefici è positivo anche per i pazienti della classe NYHA IV e quindi ha deciso di non escludere questi pazienti, così come raccomandato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC).

Sono state accettate le seguenti indicazioni:

Atacand è indicato per il:

- *Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.*
- *Trattamento di pazienti adulti con insufficienza cardiaca e funzione sistolica del ventricolo sinistro compromessa (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$) come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori e quando gli ACE-inibitori non sono tollerati.*

Sezione 4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Posologia nell'ipertensione

La dose iniziale raccomandata e la dose abituale di mantenimento del candesartan sono di 8 mg. Nella maggior parte degli Stati membri è stato approvato un regime di dosaggio fino a una dose massima di 32 mg. In uno Stato membro, l'SPC menzionava l'aggiunta di un bloccante dei canali del calcio (CCB) come strategia alternativa supplementare.

La dose di 32 mg è supportata dai risultati di studi eseguiti in pazienti ipertesi e da un'analisi dose-risposta pubblicata recentemente da *Karlson et al 2009*. I pazienti in cui si verifica una certa riduzione della pressione in risposta a dosi inferiori di candesartan assunto in monoterapia possono ottenere ulteriori vantaggi con la dose massima di 32 mg. Le recenti linee guida dell'ESH (*Mancia et al 2007*) e quelle delineate nel settimo rapporto del Joint National Committee (JNC) (*Chobanian et al 2003*) per il trattamento dell'ipertensione sostengono che si possono ottenere benefici considerevoli anche nel caso di piccole riduzioni della pressione arteriosa e quando la pressione iniziale è inferiore al valore soglia generalmente utilizzato per definire l'ipertensione. Questa conclusione è confermata anche dalla recente meta-analisi realizzata da *Law et al 2009* sulla base di studi clinici randomizzati.

In alcuni studi sono stati ottenuti dati a favore dell'aggiunta di un bloccante dei canali del calcio (CCB) come strategia aggiuntiva (*Farsang et al 2001, Morgan and Anderson 2002 e Lindholm et al 2003*). Tuttavia, il riferimento a un più efficace effetto antipertensivo del candesartan cilexetil quando associato a un CCB, come amlodipina o felodipina, non è stato inserito nella sezione 4.2, bensì nella sezione 5.1.

Il CHMP ha ritenuto che i dati clinici disponibili avvalorano una dose di candesartan fino a 32 mg per il trattamento dell'ipertensione. Inoltre, è stato aggiunto anche un riferimento al fatto che il candesartan può essere somministrato anche con altri agenti antipertensivi.

Sono state anche armonizzate le sezioni sull'uso in popolazioni particolari, come gli anziani, i pazienti con deplezione del volume intravascolare, i pazienti con funzionalità renale ed epatica compromessa e i pazienti di razza nera.

Per quanto riguarda gli anziani, il CHMP ha ritenuto che non sia necessario un aggiustamento iniziale della dose nei pazienti oltre i 75 anni.

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa, la dose iniziale di partenza è stata modificata da 2 mg a 4 mg. I risultati di due studi clinici realizzati per esaminare il profilo farmacocinetico del candesartan in pazienti con funzionalità epatica compromessa e la pubblicazione di *Hoogkamer et al 1998*, in cui è stata usata una dose iniziale di 12 mg, indicano che un'insufficienza epatica da lieve a moderata non produce effetti di rilievo sulla farmacocinetica e quindi non è necessario un aggiustamento della dose. Questa conclusione è stata confermata anche in un altro studio in cui è stata presa in esame una dose iniziale ancora più alta.

Posologia nell'insufficienza cardiaca

In tutti gli Stati membri è indicata la stessa posologia per i pazienti con insufficienza cardiaca. In genere, la dose iniziale raccomandata di Atacand è di 4 mg una volta al giorno. L'aumento del dosaggio fino alla dose target di 32 mg una volta al giorno (dose massima) o alla più alta dose tollerata si esegue raddoppiando la dose a intervalli di almeno 2 settimane.

Per quanto riguarda la terapia concomitante, in base alle linee guida dell'ESC sull'insufficienza cardiaca (ESC HF, 2008) attualmente il trattamento di riferimento consiste in una dose adeguata di un betabloccante e di un ACE-inibitore. Qualora questi agenti dovessero risultare poco efficaci, occorrerà prendere in considerazione l'aggiunta di un ARB o di un diuretico risparmiatore di potassio.

I risultati ottenuti nel programma CHARM hanno evidenziato benefici evidenti in termini di mortalità e morbilità cardiovascolare (CV) nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con candesartan e un farmaco concomitante. Tuttavia, i pazienti trattati con candesartan, un ACE-inibitore e un diuretico risparmiatore di potassio hanno presentato un rischio aumentato di iperkaliemia. I pazienti sottoposti a questa terapia combinata richiedono un attento monitoraggio periodico. Il CHMP ha concluso quindi che, benché il candesartan possa essere somministrato con un altro trattamento per l'insufficienza cardiaca (compresi ACE-inibitori, betabloccanti, diuretici e digitalina o una loro

combinazione), l'associazione di un ACE-inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio e candesartan debba essere sconsigliata.

Sezione 4.3 Controindicazioni

Gravidanza e allattamento

Nell'SPC è stata precedentemente inserita una controindicazione totale in tutti i trimestri di gravidanza e nell'allattamento.

Tuttavia, il rapporto del CHMP/PhVWP sull'uso di ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB) durante il 1° trimestre di gravidanza (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) indica che non è giustificata una controindicazione durante il primo trimestre; l'uso di AIIRA nel primo trimestre di gravidanza è sconsigliato. L'uso di AIIRA nel secondo e terzo trimestre è controindicato.

Il CHMP ha anche approvato l'inclusione di una controindicazione in pazienti con ipersensibilità al candesartan o a uno dei suoi eccipienti e in pazienti con insufficienza epatica grave e/o colestasi.

Sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono state armonizzate le avvertenze relative a insufficienza renale, terapia concomitante con un ACE-inibitore nell'insufficienza cardiaca, emodialisi, stenosi dell'arteria renale, trapianto di rene, ipotensione, anestesia e intervento chirurgico, stenosi aortica e della valvola mitrale, iperaldosteronismo primario e iperkaliemia. In linea con quanto riferito sopra, nei pazienti con insufficienza cardiaca trattati con candesartan si può verificare iperkaliemia. Pertanto, è consigliato un monitoraggio periodico dei livelli di potassio sierico, mentre la combinazione di un ACE-inibitore, di un diuretico risparmiatore di potassio e di candesartan è sconsigliata e deve essere presa in considerazione soltanto dopo un'attenta valutazione dei possibili rischi e benefici.

Sezione 4.6 Gravidanza e allattamento

In base alle informazioni fornite, il CHMP ha approvato come testo armonizzato per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II l'avvertenza standard elaborata dal Pharmacovigilance Working Party del CHMP per tutti gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA): l'uso di AIIRA nel primo trimestre di gravidanza è sconsigliato; l'uso di AIIRA nel secondo e terzo trimestre è controindicato.

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

Il CHMP ha osservato che, in base all'azione farmacologica del medicinale, è plausibile un effetto di condizionamento della capacità di guidare veicoli, pertanto questa sezione è stata armonizzata in modo da riferire che si possono verificare "*capogiri*" e "*affaticamento*".

Sezione 4.8 Effetti indesiderati

Il CHMP ritiene che le informazioni di sicurezza per l'ipertensione e per l'insufficienza cardiaca cronica (ICC) debbano essere presentate separatamente. È stata aggiunta un'enunciazione supplementare per riportare separatamente i risultati sugli eventi avversi (EA) ottenuti nel programma CHARM, che ha evidenziato che gli EA sono più comuni nei soggetti che hanno assunto medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina. In conformità con le linee guida per l'SPC (settembre 2009), nella sottosezione relativa ai dati post-marketing la frequenza "*molto rara*" è stata sostituita con la frequenza "*sconosciuta*", dal momento che non è stato possibile eseguire una stima della frequenza in base all'esperienza post-marketing.

Sezione 4.9 Sovradosaggio

In questa sezione sono state aggiunte le manifestazioni sintomatiche del sovradosaggio e le raccomandazioni su come gestirle.

Sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Questa sezione è stata accorciata e armonizzata tenendo conto delle attuali conoscenze scientifiche e in linea con quanto discusso per altre sezioni dell'SPC. In particolare, sono state tenute in considerazione le informazioni aggiornate sul possibile aumento della dose fino a 32 mg e sul più efficace effetto antipertensivo del candesartan quando associato ad altri medicinali, compresi idroclorotiazide e CCB, quali amlodipina e felodipina. Inoltre è stata armonizzata la presentazione dei risultati di uno studio nell'ipertensione negli adulti.

Per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca, è stata armonizzata la presentazione dei risultati del programma CHARM.

Altre sezioni dell'SPC sono state armonizzate di conseguenza.

Foglio illustrativo ed etichettatura

Laddove opportuno, per le modifiche al foglio illustrativo e all'etichettatura si è tenuto conto delle alterazioni apportate all'SPC.

In conclusione, in base alla valutazione della proposta e delle risposte del MAH e a seguito di discussioni all'interno del comitato, il CHMP ha adottato serie armonizzate di documenti delle IP per Atacand e denominazioni associate. In particolare, sono state armonizzate le indicazioni e le raccomandazioni di posologia associate, le controindicazioni e le avvertenze speciali e precauzioni. In base a quanto riportato sopra, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici di Atacand sia favorevole e considera approvabili le IP armonizzate.

MOTIVI PER LA RICHIESTA DI MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerando quanto segue:

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e all'esame scientifico all'interno del comitato;

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali sono presentati nell'allegato III il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo per Atacand e denominazioni associate (vedere allegato I).

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RATACAND 2 mg compresse
RATACAND 4 mg compresse
RATACAND 8 mg compresse
RATACAND 16 mg compresse
RATACAND 32 mg compresse

[Vedere Allegato I – da completare localmente]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[da completare localmente]

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

[da completare localmente]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ratacand è indicato per:

- Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.
- Trattamento dei pazienti adulti con scompenso cardiaco e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$) in aggiunta al trattamento con inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE) o quando gli ACE-inibitori non siano tollerati (vedere paragrafo. 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio nell'ipertensione

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

Popolazione anziana

Nessun aggiustamento iniziale del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

Pazienti con deplezione del volume intravascolare

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

Pazienti con alterata funzionalità renale

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

Pazienti con alterata funzionalità epatica

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

Pazienti di razza nera

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

Dosaggio nello Scompenso Cardiaco

La dose usuale iniziale raccomandata di Ratacand è 4 mg una volta al giorno. La titolazione fino alla dose target di 32 mg una volta al giorno (dose massima) o fino alla dose più elevata tollerata è effettuata raddoppiando la dose ad intervalli di almeno 2 settimane (vedere paragrafo 4.4). La valutazione di pazienti con scompenso cardiaco deve sempre prevedere il monitoraggio della funzione renale, inclusa la creatininemia e la potassiemia.

Ratacand può essere somministrato con altri trattamenti per lo scompenso cardiaco, inclusi gli ACE-inibitori, i beta-bloccanti, i diuretici e i digitalici o una combinazione di questi medicinali. La combinazione di un ACE inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio (es spironolattone) e Ratacand non è raccomandata e deve essere considerata solo dopo attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Popolazioni speciali di pazienti

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

Popolazione pediatrica

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

Metodo di somministrazione

Uso orale

Ratacand deve essere somministrato una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a candesartan cilexetil o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
Grave insufficienza epatica e/o colestasi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alterata funzionalità renale

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

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

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

Terapia concomitante con ACE-inibitori nello scompenso cardiaco

Il rischio di reazioni avverse, in particolare alterata funzionalità renale e iperpotassiemia, può aumentare quando Ratacand è somministrato in combinazione con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sottoposti a questo trattamento devono essere regolarmente e attentamente monitorati.

Emodialisi

Durante la dialisi la pressione arteriosa può essere particolarmente sensibile al blocco del recettore AT_1 come risultato del ridotto volume plasmatico e dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto Ratacand deve essere attentamente dosato attraverso il monitoraggio della pressione arteriosa nei pazienti in emodialisi.

Stenosi dell'arteria renale

Prodotti medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, inclusi gli antagonisti dei recettori dell'Angiotensina II (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.

Trapianto renale

Non ci sono esperienze circa l'uso di Ratacand in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

Ipotensione

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

Anestesia ed interventi chirurgici

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

Stenosi aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

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

Iperaldosteronismo primario

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

Iperpotassiemia

L'uso concomitante di Ratacand con diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio sostituiti del sale contenenti potassio o altri prodotti medicinali che possono aumentare la potassiemia (come l'eparina) può causare l'aumento sierico di potassio in pazienti ipertesi. Il monitoraggio dei livelli sierici di potassio deve essere effettuato laddove appropriato.

In pazienti con scompenso cardiaco trattati con Ratacand, si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio. La combinazione di un ACE-inibitore, di un diuretico risparmiatore di potassio (es spironolattone) e di Ratacand non è raccomandata e deve essere considerata solo dopo attenta valutazione dei potenziali benefici e rischi.

Aspetti Generali

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

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

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

Gravidanza

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

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

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

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

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

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di 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 pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante e da allora in poi periodicamente.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

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

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Trattamento dell'ipertensione

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

Da un'analisi complessiva dei dati ottenuti da studi clinici su pazienti ipertesi, le reazioni avverse con candesartan cilexetil sono state definite sulla base dell'incidenza di eventi avversi con candesartan cilexetil almeno dell'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo. Sulla base di questa definizione, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state capogiro/vertigini, cefalea e infezioni respiratorie.

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione respiratoria
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperpotassiemia, iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro/vertigini, cefalea
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
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	Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

Esami di laboratorio

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

Trattamento dello scompenso cardiaco

Il profilo di tollerabilità di Ratacand osservato nei pazienti con scompenso cardiaco è stato coerente con la farmacologia del farmaco e lo stato di salute dei pazienti. Nel programma clinico CHARM, che ha confrontato Ratacand a dosaggi fino a 32 mg (n = 3.803) con placebo (n=3.796), il 21,0% del gruppo trattato con candesartan cilexetil ed il 16,1% del gruppo trattato con placebo ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state iperpotassiemia, ipotensione, alterata funzionalità renale.

Questi eventi sono stati più comuni nei pazienti di età superiore ai 70 anni, diabetici o soggetti che avevano ricevuto altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare un ACE inibitore e/o spironolattone.

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune Molto raro	Iperpotassiemia Iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Capogiro, cefalea
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica o epatite
Patologie della cute e del tessuto	Molto raro	Angioedema, rash cutaneo, orticaria,

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
sottocutaneo		prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Mal di schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Comune	Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4)

Esami di laboratorio

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Modalità di intervento in caso di sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica :

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

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

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

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

aumenti dose correlati dei livelli plasmatici della renina, dei livelli di angiotensina I e angiotensina II, e con un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Ipertensione

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

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

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

Candesartan cilexetil somministrato una volta al giorno causa una riduzione efficace ed omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore con una piccola differenza nel rapporto valle/picco durante l'intervallo fra dosi. L'effetto antipertensivo e la tollerabilità di candesartan e losartan sono stati comparati in due studi clinici randomizzati in doppio cieco, su un totale di 1.268 pazienti con ipertensione da lieve a moderata. La riduzione del valore di valle della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) è stata di 13,1/10,5 mmHg con candesartan cilexetil 32 mg somministrato una volta al giorno e 10,0/8,7 mmHg con losartan potassico 100 mg somministrato una volta al giorno (differenza nella riduzione della pressione arteriosa 3,1/1,8 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

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

I prodotti medicinali che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone hanno un effetto antipertensivo meno pronunciato in pazienti di razza nera (popolazione con livelli solitamente bassi di renina) rispetto a pazienti di razza non nera. Questo si verifica anche nel caso di candesartan. In uno studio clinico in aperto su 5.156 pazienti con ipertensione diastolica, la riduzione della pressione arteriosa durante il trattamento con candesartan è stata significativamente minore nei pazienti di razza nera, rispetto a quelli di razza non nera (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

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

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

Scompenso cardiaco

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

Questo programma di studi, controllati verso placebo, in doppio-cieco in pazienti con scompenso cardiaco cronico (CHF) di classe funzionale NYHA da II a IV consisteva di tre studi separati:

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

Nello studio CHARM-alternative, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo, hazard ratio (HR) 0,77 (95% CI: da 0,67 a 0,89, $p<0,001$). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 23%. Dei pazienti trattati con candesartan, il 33,0% (95% CI: da 30,1 a 36,0) e dei pazienti trattati con placebo, il 40,0% (95% CI: da 37,0 a 43,1) hanno raggiunto questo endpoint, differenza assoluta 7,0% (95% CI: da 11,2 a 2,8). E' stato necessario trattare per tutta la durata dello studio 14 pazienti per prevenire in un paziente la morte per eventi cardiovascolari o l'ospedalizzazione per il trattamento dello scompenso cardiaco.

L'end-point combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per CHF è stato anche significativamente ridotto con candesartan HR 0,80 (95% CI: da 0,70 a 0,92, $p=0,001$). Dei pazienti trattati con candesartan, il 36,6% (95% CI: da 33,7 a 39,7) e dei pazienti trattati con placebo, il 42,7% (95% CI: da 39,6 a 45,8) hanno raggiunto questo endpoint, differenza assoluta 6,0% (95% CI: da 10,3 a 1,8).

Sia la mortalità che la morbidità (ospedalizzazione per CHF), entrambe componenti di questi end-point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA ($p=0,008$).

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

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

Candesartan è altamente legato alle proteine plasmatiche (più del 99%). Il volume apparente di distribuzione di candesartan è 0,1 l/kg.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

Farmacocinetica in popolazioni speciali

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

In pazienti con insufficienza renale di grado lieve e moderato, la C_{max} e la AUC di candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e il 70%, ma il $t_{1/2}$ non è stato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. I corrispondenti cambiamenti in pazienti con insufficienza renale di grado severo sono stati invece di circa il 50% e il 110%. Il $t_{1/2}$ terminale di candesartan è stato approssimativamente raddoppiato in pazienti con insufficienza renale di grado severo. L' AUC di candesartan nei pazienti in emodialisi è stata simile a quella 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 Candesaratan di circa il 20% in uno studio e dell'80% nell'altro studio (vedere paragrafo 4.2). Non si ha esperienza in pazienti con alterata funzionalità epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[da completare localmente]

6.2 Incompatibilità

[da completare localmente]

6.3 Periodo di validità

[da completare localmente]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[da completare localmente]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[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]

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

Ratacand 2 mg compresse
Ratacand 4 mg compresse
Ratacand 8 mg compresse
Ratacand 16 mg compresse
Ratacand 32 mg compresse

[vedere Allegato I - a completare localmente]

candesartan cilexetil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[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

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[da completare localmente]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Da usare secondo le istruzioni del medico

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[da completare localmente]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

blister non perforato, blister perforato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Ratacand 2 mg compresse
Ratacand 4 mg compresse
Ratacand 8 mg compresse
Ratacand 16 mg compresse
Ratacand 32 mg compresse

[vedere Allegato I - da completare localmente]

candesartan cilexetil

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

Lot

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
--

Ratacand 2 mg compresse
Ratacand 4 mg compresse
Ratacand 8 mg compresse
Ratacand 16 mg compresse
Ratacand 32 mg compresse

[vedere Allegato I - da completare localmente]

candesartan cilexetil

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

Lot

5. ALTRO

Lun Mar Mer Gio Ven Sab Dom

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Ratacand 2 mg, 4 mg , 8 mg, 16 mg e 32 mg compresse

[vedere Allegato I - da completare localmente]

candesartan cilexetil

Legga attentamente tutto 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 personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- 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 e a che cosa serve
2. Prima di prendere Ratacand
3. Come prendere Ratacand
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ratacand
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È RATACAND E A CHE COSA SERVE

Il nome del medicinale è Ratacand. Il principio attivo è candesartan cilexetil. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Agisce provocando il rilassamento e la dilatazione dei vasi sanguigni. Questo aiuta a ridurre la pressione sanguigna. Inoltre fa in modo che il cuore pompi il sangue più facilmente in tutto l'organismo.

Questo medicinale è usato per:

- trattare la pressione sanguigna alta (ipertensione) in pazienti adulti
- trattare lo scompenso cardiaco in pazienti adulti con ridotta funzione del muscolo cardiaco, in aggiunta agli inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE) o quando gli ACE-inibitori non possono essere usati (gli ACE-inibitori sono un gruppo di medicinali usati per trattare lo scompenso cardiaco).

2. PRIMA DI PRENDERE RATACAND

Non prenda Ratacand se:

- è allergico (ipersensibile) a candesartan cilexetil o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Ratacand (vedere paragrafo 6);
- se è in stato di gravidanza da più di tre mesi (è meglio evitare Ratacand anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere paragrafo Gravidanza).
- ha una grave malattia del fegato o ostruzione delle vie biliari (un problema di drenaggio della bile da parte della cistifellea)

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

Faccia particolare attenzione con Ratacand

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

- se ha problemi al cuore, fegato o reni o è in dialisi.

- se ha recentemente subito un trapianto di reni.
- se vomita, ha recentemente avuto vomito grave o ha diarrea.
- se ha una malattia della ghiandola surrenale, nota come Sindrome di Conn (chiamata anche iperaldosteronismo primario).
- se ha la pressione sanguigna bassa.
- se ha mai avuto un ictus.
- informi il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Ratacand non è raccomandato all'inizio della gravidanza, e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di tre mesi, poiché esso può causare grave danno al bambino se preso in questo periodo (vedere il 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. Questo perché Ratacand, quando associato con qualche anestetico, può causare una caduta della pressione sanguigna.

Uso nei bambini

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

Assunzione di altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali che si acquistano senza prescrizione medica. Ratacand può influire sul meccanismo di azione di altri medicinali, e alcuni medicinali possono avere un effetto su Ratacand. 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
- medicinali antinfiammatori 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)
- eparina (una medicina per fluidificare il sangue)
- compresse che aiutano ad urinare (diuretici)
- litio (un medicinale per problemi di salute mentale)

Assunzione di Ratacand con cibo e bevande (in particolare alcol)

- Può prendere Ratacand con o senza cibo.
- Quando le è viene prescritto Ratacand, 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 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. Ratacand non è raccomandato all'inizio della gravidanza, e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di tre 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 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 suo bambino è neonato o è nato prematuro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Ratacand

Ratacand 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

Prenda sempre Ratacand seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. E' importante continuare a prendere Ratacand ogni giorno. Ratacand può essere assunto con o senza cibo.

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.

Pressione sanguigna alta:

- il dosaggio usuale di Ratacand è di 8 mg una volta al giorno. Il medico può aumentare questo dosaggio fino a 16 mg una volta al giorno e ulteriormente fino a 32 mg una volta al giorno a seconda della risposta pressoria.
- In alcuni pazienti, come quelli con problemi al fegato, problemi ai reni o che hanno recentemente perso liquidi a causa per esempio di: vomito, diarrea o assunzione di compresse che aiutano a urinare, il medico può prescrivere un dosaggio iniziale più basso.
- Alcuni pazienti di razza nera possono rispondere a questo medicinale in maniera ridotta, quando viene somministrato come unico trattamento, e possono aver bisogno di una dose più alta.

Scompenso cardiaco:

- il dosaggio iniziale usuale di Ratacand è di 4 mg una volta al giorno. Il medico può aumentare questo dosaggio raddoppiando la dose ad intervalli di almeno 2 settimane fino a 32 mg una volta al giorno. Ratacand può essere preso insieme ad altri medicinali per lo scompenso cardiaco, e il medico deciderà qual è il trattamento più adatto per lei.

Se prende più Ratacand di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Ratacand

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

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

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Smetta di prendere Ratacand 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 causarle difficoltà nella deglutizione
- grave prurito della pelle (con bolle in rilievo)

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

I possibili effetti indesiderati includono:

Comune (si manifesta da 1 a 10 utilizzatori su 100) Senso di stordimento/giramento di testa

- Mal di testa
- Infezione respiratoria
- Pressione sanguigna bassa. Questo può farla sentire debole o stordito.
- Modifiche dei risultati degli esami del sangue:
 - Una quantità aumentata di potassio nel sangue, specialmente se lei ha già problemi ai reni o scompenso cardiaco. Se questa è grave, allora lei può anche notare stanchezza, debolezza, un battito cardiaco irregolare o formicolio.
- Effetti sul funzionamento dei suoi reni, specialmente se ha già problemi ai reni o scompenso cardiaco. In casi molto rari, si può verificare insufficienza renale.

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

- Gonfiore del viso, labbra, lingua e/o gola.
- Una riduzione dei globuli rossi o bianchi. Lei può notare stanchezza, infezione o febbre.
- Rash cutaneo, rash con gonfiore (orticaria).
- Prurito.
- Dolore alla schiena, dolore alle articolazioni e ai muscoli.
- Modifiche nel funzionamento del fegato, inclusa infiammazione del fegato (epatite). Può notare stanchezza, ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi e sintomi simili all'influenza.
- Nausea.
- Modifiche dei risultati degli esami del sangue:
 - Una quantità ridotta di sodio nel sangue. Se questa è grave, allora lei può anche notare debolezza, mancanza di energia o crampi muscolari.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, 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

[da completare localmente]

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

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

[da completare localmente]

Descrizione dell'aspetto di Ratacand 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 dell'Area Economica Europea con i seguenti nomi:

Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Olanda, Norvegia, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia, Inghilterra	Atacand
Italia	Ratacand
Svezia	Racanda

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta a (MM-AAAA)

[da completare localmente]