

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карбис 4 mg таблетки
Карбис 8 mg таблетки
Карбис 16 mg таблетки
Карбис 32 mg таблетки

Karbis 4 mg tablets
Karbis 8 mg tablets
Karbis 16 mg tablets
Karbis 32 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта Приложение 1

Към Рег. № 20100139/40/41/42

Разрешение №

BG/MA/MP - 63847-50 02-11-2023

Одобряване №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 4 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).
Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).
Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).
Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).

Помощно вещество с известно действие:

	4 mg таблетки	8 mg таблетки	16 mg таблетки	32 mg таблетки
Лактоза	88,73 mg	84,93 mg	77,33 mg	154,66 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

4 mg: Кръгли, бели, леко двойноизпъкнали, диаметър 7 mm, от едната страна с делителна черта със скосени ръбове.

8 mg: Кръгли, светло розови, леко двойноизпъкнали, диаметър 7 mm, от едната страна с делителна черта със скосени ръбове.

16 mg: Кръгли, светло розови, леко двойноизпъкнали, диаметър 7 mm, от едната страна с делителна черта със скосени ръбове.

32 mg: Кръгли, светло розови, леко двойноизпъкнали, диаметър 9 mm, от едната страна с делителна черта със скосени ръбове.

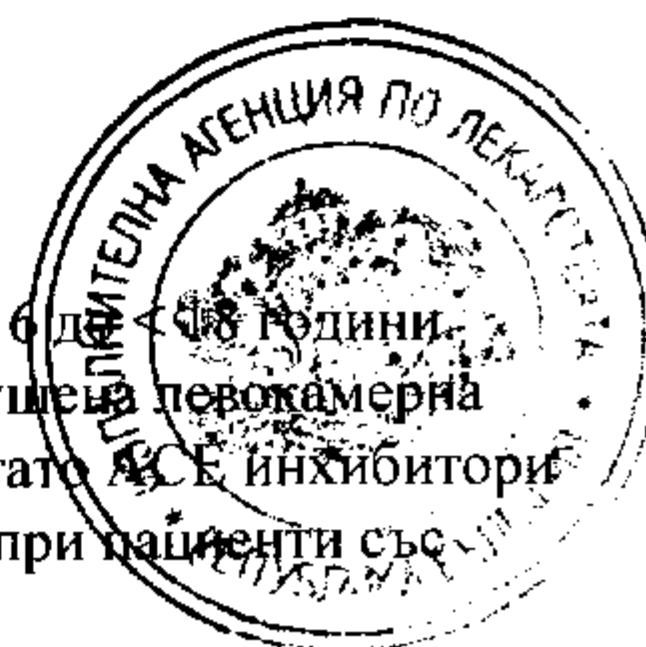
Таблетките могат да се делят на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАНИИ

4.1 Терапевтични показання

Карбис е показан за:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни.
- Лечение на есенциална хипертония при деца и юноши на възраст от 6 до <18 години.
- Лечение на възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна функция (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$), когато ACE инхибитори не се понасят, или като допълваща терапията към ACE инхибитори при пациенти със



симптоматична сърдечна недостатъчност, въпреки оптималната терапия, когато минералкортикоидни рецепторни антагонисти не се понасят (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложение при хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза на Карбис е 8 mg веднъж дневно. По-голямата част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици. При някои пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде увеличена до 16 mg веднъж дневно и до максимум 32 mg веднъж дневно. Терапията трябва да се коригира според повлияването на кръвното налягане.

Карбис може да се прилага с други антихипертензивни лекарства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Доказано е, че добавянето на хидрохлоротиазид има адитивен антихипертензивен ефект за различните дози Карбис.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо начално контролиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с намален вътресъдов обем

При пациенти с риск от хипотония, като болни с вероятност за намален обем, може да се има предвид приложението на доза от 4 mg (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

Началната доза при пациенти с бъбречно увреждане, включително болни на хемодиализа е 4 mg. Дозата трябва да се увеличава постепенно според отговора. Опитът с пациенти с много тежко или терминално бъбречно увреждане ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$) е ограничен. (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва доза от 4 mg веднъж дневно. Дозата може да се коригира според отговора. Карбис е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. точки 4.3 и 5.2).

Чернокожи пациенти

Антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слабо изразен при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти. Поради това, повишаването на дозата на Карбис и комбинираното лечение може да са необходими по-често за контрол на артериалното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Деца и юноши на възраст от 6 до < 18 години:

Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно.

- Пациенти с телесно тегло < 50 kg: При пациенти, чието артериално налягане не е под адекватен контрол, дозата може да бъде повишена до максимум 8 mg веднъж дневно.
- Пациенти с телесно тегло $\geq 50 \text{ kg}$: При пациенти, чието артериално налягане не е под адекватен контрол, дозата може да бъде повишена до 8 mg веднъж дневно, след което, ако е необходимо – до 16 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Дозировки над 32 mg не са проучени при педиатрични пациенти.

Основната част от антихипертензивния ефект се разгръща до 4 седмици.



При деца е възможно вътресъдово обемно изчерпване (напр. при пациенти, лекувани с диуретици, особено такива с нарушена бъбречна функция), лечението с Карбис трябва да се инициира под строго медицинско наблюдение и следва да се обсъди по-ниска начална доза от обичайната (вж. точка 4.4).

Карбис не е проучван при деца със скорост на гломерулна филтарция под 30 ml/min/1,73m² (вж. точка 4.4).

Чернокожи педиатрични пациенти

При чернокожи пациенти антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слабо изразен, отколкото при нечернокожи пациенти (вж. точка 5.1).

Деца на възраст от 1 до < 6 години

- Безопасността и ефикасността при деца на възраст от 1 до < 6 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировка не могат да бъдат дадени.
- Карбис е противопоказан при деца на възраст под 1 година (вж. точка 4.3).

Приложение при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчвана начална доза на Карбис е 4 mg веднъж дневно. Повишаването на дозата до таргетната доза от 32 mg веднъж дневно (максимална доза) или до най-високата поносима доза се извършва чрез удвояване на дозата на интервали най-малко от 2 седмици (виж точка 4.4). Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция, включително мониторинг на серумния креатинин и калий. Карбис може да се прилага с друго лечение за сърдечна недостатъчност, включително ACE инхибитори, бета блокери, диуретици и дигиталис или комбинация от тези лекарствени продукти. Карбис може да се прилага заедно с ACE инхибитор при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност въпреки оптималната стандартна терапия за сърдечна недостатъчност, когато минералкортикоидни рецепторни антагонисти не се понасят. Комбинацията от ACE инхибитор, калий-съхраняващ диуретик и Карбис не се препоръчва и трябва да се обмисля само след внимателна оценка на възможните ползи и рискове (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Специални популации пациенти

Не е необходимо начално коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст или болни с намален вътресъдов обем или бъбречно увреждане, или леко до умерено чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Карбис при деца на възраст до 18 години не са били установени при лечението на сърдечна недостатъчност. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорална употреба.

Карбис трябва да се приема веднъж дневно, с или без храна.

Храната не повлиява бионаличността на кандесартан.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Втори и трети триместър от бременността (виж точки 4.4 и 4.6).

Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.



Деца на възраст под 1 година (вж. точка 5.3).

Едновременната употреба на Карбис с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Както при други лекарства, които инхибират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да се очакват промени в бъбречната функция при чувствителни пациенти, лекувани с Карбис.

Когато Карбис се прилага при хипертензивни пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на серумния калий и нивата на креатинина. Има ограничен опит при болни с много тежко или терминално бъбречно увреждане ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). При тези пациенти дозата на Карбис трябва внимателно да се повишава при щателно следене на артериалното налягане.

Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодично изследване на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст, на 75 години и по-възрастни, и при болни с увредена бъбречна функция. По време на повишаване на дозата на Карбис, се препоръчва мониториране на серумния креатинин и калия. Клиничните изпитвания при сърдечна недостатъчност не са включвали болни със серумен креатинин $>265 \mu\text{mol/l}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

Употреба при педиатрични пациенти, включително и пациенти с бъбречно увреждане

Карбис не е проучван при деца със скорост на гломерулна филтрация под $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (вж. точка 4.2).

Комбинирано лечение с ACE инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши, когато Карбис се използва в комбинация с ACE инхибитор. Тройна комбинация от ACE инхибитор, минералкортикоиден рецепторен антагонист и кандесартан също не се препоръчва. Тези комбинации трябва да се използват под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хемодиализа

По време на диализа артериалното налягане може да бъде особено чувствително към блокада на AT_1 -рецепторите, поради намален плазмен обем и активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това, дозата на Карбис трябва да се повишава внимателно, като се проследява щателно артериалното налягане на пациентите на хемодиализа.

Стеноза на бъбречната артерия

Лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително ангиотензин II рецепторните антагонисти- (АПРАи) може да повишат кръвното налягане и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация



Няма опит по отношение на приложението на Карбис при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация.

Хипотония

По време на лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност с Карбис може да възникне хипотония. Тя може да се появи също и при хипертензивни пациенти с намален вътресъдов обем, както и при болни, получаващи високи дози диуретици. Трябва да се внимава, когато се започва лечението и трябва да се направи опит за коригиране на хиповолемията.

При деца с възможно вътресъдово обемно изчерпване (например пациенти, лекувани с диуретици, особено такива с нарушена бъбречна функция), лечението с Карбис трябва да започне под строго медицинско наблюдение и следва да се обмисли по-ниска начална доза от обичайната (вж. точка 4.2).

Анестезия и оперативно лечение

По време на анестезия и оперативна намеса при пациенти, лекувани с антагонисти на ангиотензин II, може да възникне хипотония поради блокада на системата ренин-ангиотензин. Много рядко, хипотонията може да бъде тежка, като може да се наложи приложението на интравенозни течности и/или вазопресори.

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофна кардиомиопатия)

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от стеноза на аортната и митралната клапа с хемодинамично значение или обструктивна хипертрофна кардиомиопатия.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено няма да се повлияят от лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това, приложението на Карбис не се препоръчва при тази популация.

Хиперкалиемия

Едновременното приложение на Карбис с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повлияят нивата на калия (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол) може да доведе до повишаване на серумния калий при хипертензивни пациенти. Необходимо е подходящо мониториране на нивата на калия. При болни със сърдечна недостатъчност, лекувани с Карбис, може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий. Комбинацията от ACE-инхибитор, калий-съхраняващи диуретик (напр. спиронолактон) и Карбис не се препоръчва и трябва да се разглежда само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове.

Бременност

АПРАи не трябва да се назначават по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с АПРАи не се счита за жизнено важно, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АПРАи трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).



При пациентки след менархе вероятността за бременност трябва да се проверява редовно. Трябва да се дава редовна информация и/или да се предприемат мерки за предотвратяване на риска за експозиция по време на бременност (вж. точка 4.3 и 4.6).

Общи

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Възможността за подобни ефекти не може да се изключи при ангиотензин II рецепторите. Както при всички антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично мозъчно-съдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Антихипертензивният ефект на кандесартан може да се засили от други лекарствени продукти с понижаващи кръвното налягане свойства, независимо дали са предписани като антихипертензивни или са предписани за други показания.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.

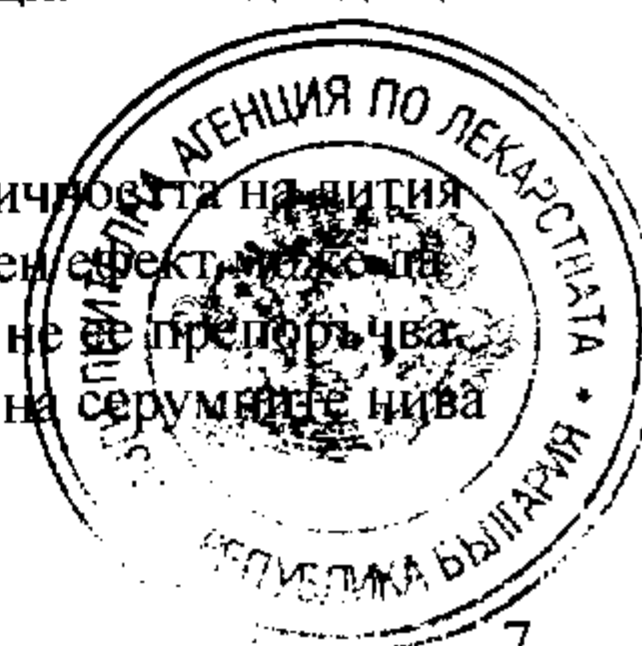
Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълна лактазна дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съединенията, които са били изследвани при клиничните фармакокинетични проучвания, включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Няма идентифицирани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с тези лекарствени продукти.

Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които повишат нивата на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Необходимо е подходящо мониториране на нивата на калия (вж. точка 4.4).

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации и токсичността на лития по време на едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Подобен ефект може да възникне и при приложение на АПРАи. Употребата на кандесартан с литий не се препоръчва. Ако комбинацията е необходима, се препоръчва внимателно мониториране на серумните нива на лития.



Когато АПРАи се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (като селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3g/дн.) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Както и при АСЕ инхибитори, едновременната употреба на АПРАи и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за развитие на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се проследява бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АПРАи не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРАи е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни, но леко повишение на риска не може да се изключи. Макар, че няма контролирани епидемиологични данни за риска с АПРАи, подобен риск може да съществува за този клас лекарства.

Освен, ако продължаването на приема на АПРА-и не се счита за жизнено необходима, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АПРАи трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, да започне алтернативно лечение.

Експозицията с АПРАи по време на втория и третия триместър е известно, че индуцира фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Виж точка 5.3).

В случай на експозиция на АПРАи през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа.

Бebета, чиито майки са приемали АПРАи трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма налична информация относно използването на Карбис по време на кърмене, Карбис не се препоръчва за употреба като за предпочитане е алтернативно лечение с по-добър профил за безопасност, установени по време на кърмене, особено по време на кърмене на новородено или на недоносено бебе.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефекта на кандесартан върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, трябва да се има предвид, че по време на лечение с Карбис може да възникнат замаяване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечение на хипертония

При контролирани клинични проучвания нежеланите реакции са били леки и преходни. Общата честота на нежеланите събития не показва връзка с дозата или възрастта. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е била подобна в групата с кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%).

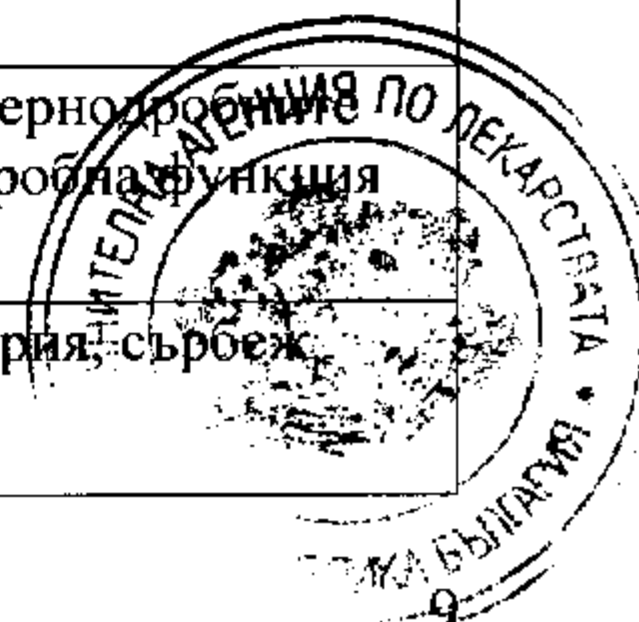
При един обобщен анализ на данни от клинични изпитвания на пациенти с хипертензия нежелани реакции с кандесартан цилексетил са били определени с честота най-малко с 1% по-висока от наблюдаваната при плацебо. Съгласно това определение, най-често докладваните нежелани реакции са били замаяност/световъртеж, главоболие и респираторна инфекция.

В таблицата по-долу са представени нежеланите лекарствени реакции от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит.

Честотата се определя съгласно следна класификация:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
- Много редки ($< 1/10\,000$),
- С неизвестна честота (честотата не може да се установи от наличните данни)

Класификация по органи и системи	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и опаразитяване	Чести	Респираторни инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяване/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени стойности на чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиедем, обрив, уртикария, сърбеж



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при предразположени пациенти (вж. точка 4.4)

Лабораторни изследвания

По принцип, не е открито клинически значимо повлияване на рутинните лабораторни показатели от кандесартан цилексетил. Както при другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавано е слабо понижение на хемоглобина. Не се налага рутинно проследяване на лабораторните показатели при пациенти получаващи кандесартан цилексетил. При пациенти с бъбречно увреждане обаче, се препоръчва периодическо мониториране на нивата на серумния калий и креатинина.

Педиатрична популация

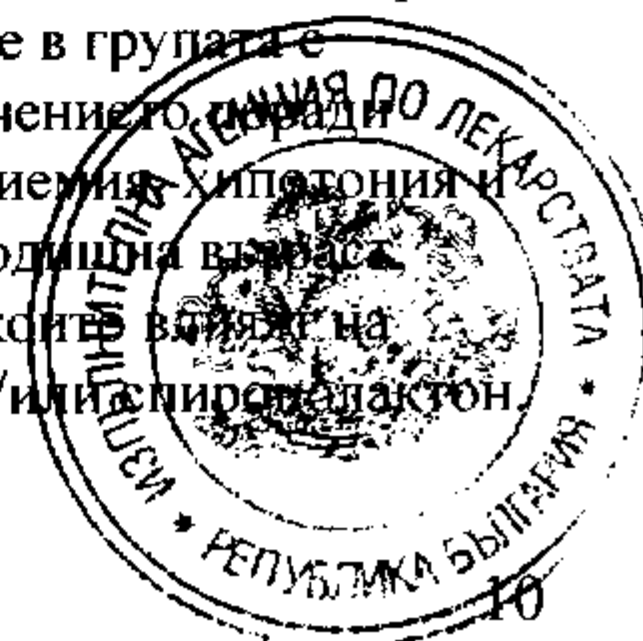
Безопасността на кандесартан цилексетил е проследявана в хода на 4-седмично клинично проучване за оценка на ефикасността и едногодишно открито проучване при 255 деца и юноши на възраст от 6 до <18 години с артериална хипертония (вж. Точка 5.1). В почти всички отделни системно-органи класове, честотата на нежеланите лекарствени реакции при деца е в границите на честите/нечестите нежелани реакции. Макар по характер и тежест нежеланите лекарствени реакции да са сходни с тези при възрастни пациенти (вж. таблицата по-горе), при децата и юношите нежеланите лекарствени реакции са с по-висока честота, особено що се касае за:

- Главоболие, замайване и инфекции на горните дихателни пътища са „много чести“ (т.е. $\geq 1/10$) при децата и „чести“ ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при възрастните.
- Кашлица е „много честа“ (т.е. $> 1/10$) при децата и „много рядка“ ($< 1/10\ 000$) при възрастните.
- Обрив е „чест“ (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при децата и „много рядък“ ($< 1/10\ 000$) при възрастните.
- Хиперкалиемия, хипонатриемия и отклонения в чернодробната функция са „нечести“ ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) при децата и „много редки“ ($< 1/10\ 000$) при възрастните.
- Синусова аритмия, назофарингит и хиперпирексия са „чести“ (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при децата, а орофарингиалната болка – „много честа“ (т.е. $\geq 1/10$), докато при възрастните няма съобщения за нито една от тези нежелани реакции. Те обаче са временни и широко разпространени детски заболявания.

Цялостният профил на безопасност на кандесартан цилексетил при педиатрични пациенти не се различава значително от профила на безопасност при възрастните.

Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите събития на кандесартан цилексетил при възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност съответства на фармакологичните свойства на лекарството и на здравното състояние на пациентите. В клиничната програма CHARM, сравняваща кандесартан цилексетил в дози до 32 mg (n=3,803) с плацебо (n=3,796), 21,0% от болните в групата с кандесартан цилексетил и 16,1% от групата с плацебо са преустановили лечението поради нежелани събития. Най-често докладваните нежелани реакции са хиперкалиемия, хипотония и бъбречна недостатъчност. Тези събития са по-чести при пациенти над 70-годишна възраст, диабетици, или лицата, които са получавали други лекарствени продукти, които влияят на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, по-специално ACE-инхибитор и/или спиролактон.



В таблицата по-долу са представени нежелани лекарствени реакции от клинични изпитвания и пост-маркетингов опит

Класификация по органи и системи	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия
	Много редки	Замаяност, главоболие
Съдови нарушения	Чести	Хипотензия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени стойности на чернодробните ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиедем, обрив, уртикария, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при предразположени пациенти (вж. точка 4.4)

Лабораторни изследвания:

Хиперкалиемията и бъбречното увреждане са чести при пациентите, лекувани с Карбис за показанието сърдечна недостатъчност. Препоръчва се периодично проследяване на серумния креатинин и калий (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Въз основа на фармакологични съображения, се счита, че най-вероятно основната проява на предозиране ще бъде симптоматична хипотония и замаяване. При отделните съобщения за предозиране (с до 672 mg кандесартан цилексетил) пациентите са се възстановили без проблеми.

Лечение



Ако се появи симптоматична хипотензия, трябва да се започне симптоматично лечение и да се проследяват виталните показатели. Пациентът трябва да се сложи в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазмения обем чрез инфузия, например на изотоничен физиологичен разтвор. Може да се приложат симпатомиметични лекарства, ако гореспоменатите мерки не са достатъчни. Кандесартан не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II (кандесартан), АТС код C09CA06.

Механизъм на действие

Ангиотензин II е предимно вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения. Той играе важна роля и в патогенезата на органното увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, регулиране на солевата и водната хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж се медиатират чрез рецептор от типа 1 (AT₁).

Фармакодинамични ефекти

Кандесартан цилексетил е прекурсор, подходящ за перорално приложение. Чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в стомашно-чревния тракт той бързо се превръща в активното лекарство кандесартан. Кандесартан е АПРА, селективен за AT₁ рецепторите, който се свързва здраво с рецептора и се дисоциира бавно. Той няма агонистично действие.

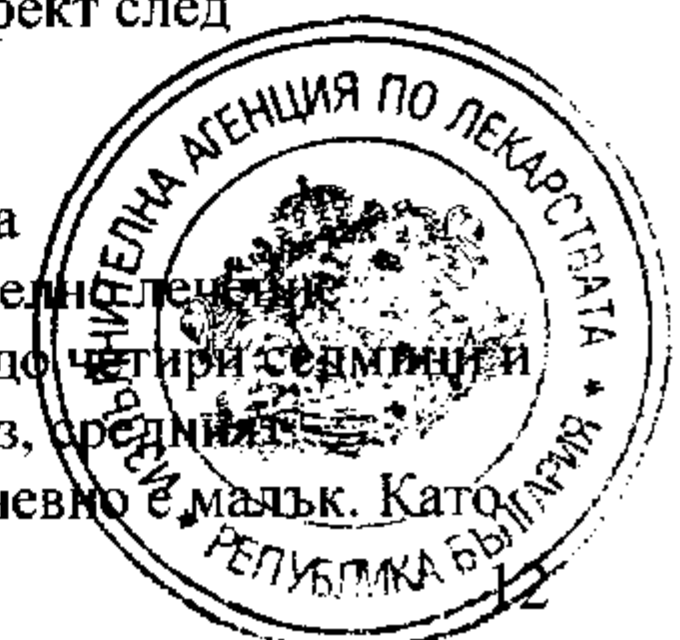
Кандесартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Няма ефект върху ACE и не се потенцира брадикинина или субстанция Р. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан с ACE инхибитори, честотата на кашлицата е била по-ниска при пациентите, получавали кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които се знае, че имат значение за регулирането на сърдечно-съдовата дейност. Антагонизмът на ангиотензин II (AT₁) рецепторите води до свързано с дозата повишение на нивата на плазмения ренин, нивата на ангиотензин I и ангиотензин II и до понижение на плазмените концентрации на алдостерона.

Клинична ефикасност и безопасност

Хипертония

При хипертония кандесартан причинява дозо-зависимо, продължително намаление на артериалното налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намаленото системно периферно съпротивление, без рефлекторно учестяване на сърдечната дейност. Няма признаци за сериозна или прекомерна хипотензия след първата доза или "rebound" ефект след преустановяване на лечението.

След прилагане на еднократна доза на кандесартан цилексетил, началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва до 2 часа. При продължително лечение максимално намаление на артериалното всяка доза обикновено се постига до четири седмици и се поддържа по време на продължително лечение. Според един мета-анализ, средният допълнителен ефект на увеличаване на дозата от 16 mg до 32 mg веднъж дневно е малък. Като



се има предвид интериндивидуалната вариабилност, при някои пациенти може да се очаква ефект над средния. Приложението на кандесартан цилексетил веднъж дневно осигурява ефективно и плавно намаление на артериалното налягане по време на 24-часовия интервал на дозиране, с малка разлика между максималния и минималния ефект. Антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лозартан са сравнявани при две рандомизирани, двойно-слепи проучвания върху общо 1268 пациенти с умерена хипертония. Минималното намаление на артериалното налягане (систолично/диастолично) е било 13,1/10,5 mmHg с кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и 10,0 /8,7 mmHg с лозартан калий 100 mg веднъж дневно (разлика в намалението на артериалното налягане 3,1/1,8 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

Когато кандесартан цилексетил се прилага заедно с хидрохлоротиазид, намалението на артериалното налягане е адитивно. Повишен антихипертензивен ефект се наблюдава, когато кандесартан цилексетил се комбинира с амлодипин или фелодипин

Лекарствени продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, имат по-слабо изразен антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (тази популация обикновено е с ниско ниво на ренин) в сравнение с нечернокожи пациенти. Това се отнася също и за кандесартан. В едно отворено клинично изпитване при 5 156 пациенти с диастолична хипертония намалението на артериалното налягане по време на лечение с кандесартан е било значимо по-малко при чернокожи в сравнение с нечернокожи (14,4/10,3 mmHg срещу 19,0/12,7 mmHg, $p<0,0001/p<0,0001$).

Кандесартан засилва бъбречния кръвоток и или няма ефект, или увеличава степента на гломерулна филтрация, като бъбречната съдова резистентност и филтрационната фракция се намаляват. В едно 3-месечно клинично изпитване при хипертензивни пациенти със захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил е намалило екскрецията на албумин с урината (съотношение албумин/креатинин средно 30%, 95% CI 15-42%). Понастоящем няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресирането на диабетната нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg), веднъж дневно, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценявани при едно рандомизирано клинично изпитване върху 4937 пациенти в напреднала възраст (на възраст 70-89 години; 21% на възраст 80 или по-възрастни) с лека до умерена хипертония, проследявани средно 3,7 години (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Пациентите са получавали кандесартан цилексетил или плацебо с добавяне на друго антихипертензивно лечение според нуждите. Артериалното налягане е намалено от 166/90 на 145/80 mmHg в групата с кандесартан и от 167/90 на 149/82mmHg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка, големите сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нефатален инсулт и нефатален миокарден инфаркт). Наблюдавани са 26,7 събития на 1000 пациенто-години в групата с кандесартан срещу 30,0 събития на 1000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, $p=0,19$).

Педиатрична популация – хипертония

Антихипертензивните ефекти на кандесартан са оценени при деца с артериална хипертония на възраст от 1 до < 6 години и от 6 до < 17 години в две рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови, 4-седмични проучвания за определяне на дозовия обхват.

При деца на възраст от 1 до < 6 години, 93 пациента, 74% от които са с бъбречно заболяване, са рандомизирани да получават през устата суспензия кандесартан цилексетил 0,05, 0,20 или 0,40 mg/kg веднъж дневно. Основният метод за анализ е въз основа на наклона на кривата на зависимостта на систолното артериално налягане (САН) от дозата. За трите дозирания на кандесартан цилексетил САН и диастоличното артериално налягане (ДАН) показват понижаване с 6,0/5,2 до 12,0/11,1 mmHg в сравнение с изходните стойности. Все пак, тъй като липсва група на плацебо, действителната величина на ефекта върху артериалното налягане



остава несигурна, което прави трудна заключителната оценка на съотношението полза/риск в тази възрастова група.

При деца на възраст от 6 до < 17 години, 240 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:2:2:2, за да получават плацебо, ниска, средна или висока доза кандесартан цилексетил. При деца с тегло < 50 kg, дозировките на кандесартан цилексетил са 2, 8 или 16 mg веднъж дневно. При деца с тегло > 50 kg дозировките на кандесартан цилексетил са 4, 16 или 32 mg веднъж дневно. Кандесартан в средната доза намалява САН в покой с 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) и ДАН в покой ($P = 0,0029$) с 6,6 mmHg в сравнение с изходните стойности. В групата на плацебо също се установява намаляване с 3,7 mmHg на САН в покой ($P = 0,0074$) и с 1,80 mmHg на ДАН в покой ($P = 0,0992$), в сравнение с изходните стойности. Въпреки големия плацебо ефект, всички отделни дозировки на кандесартан (както и средната доза) показват значимо превъзходство в сравнение с плацебо. Максимален отговор по отношение на понижаването на артериалното налягане при деца с телесно тегло под и над 50 kg се постига при дози съответно 8 mg и 16 mg, като след тази стойност ефектът е в плато.

От включените пациенти 47% са чернокожи и 29% от женски пол; средната възраст $\pm$ SD е $12,9 \pm 2,6$ години. При деца на възраст от 6 до < 17 години се наблюдава тенденция за намаляване на ефекта върху артериалното налягане при чернокожите пациенти в сравнение с нечернокожите.

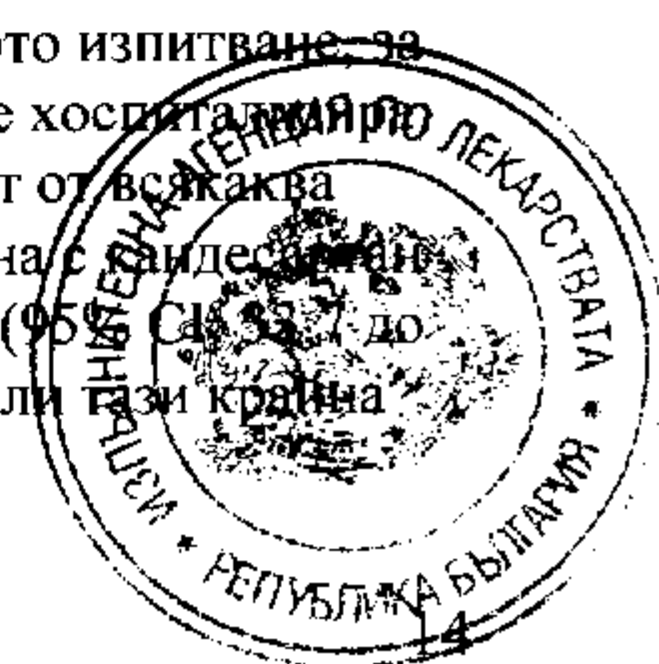
Сърдечна недостатъчност

Лечението с кандесартан цилексетил намалява смъртността, намалява случаите на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност и подобрява симптомите при пациенти с левокамерна систолна дисфункция, както показва резултатът от програмата CHARM (Candesartan in Heart failure - Assessment of Mortality and morbidity/ Кандесартан при сърдечна недостатъчност намаляването на смъртността и заболяемостта).

Тази програма на плацебо-контролирано, двойно-сляпо клинично изпитване при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) с II до IV функционален клас по NYHA се състои от три отделни проучвания: CHARM-Алтернатива ($n=2028$) при пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) <40%, нелекувани с ACE инхибитор поради непоносимост (предимно, дължаща се на кашлица, 72%), CHARM-Допълнителна ($n=2548$) при пациенти с ЛКФИ <40% и лекувани с ACE инхибитор, и CHARM-Запазена ($n=3023$) при пациенти с ЛКФИ >40%. Пациентите с оптимална терапия на ХСН на изходно ниво са рандомизирани в група с плацебо или кандесартан цилексетил (с постепенно повишение на дозата от 4 mg или 8 mg веднъж дневно до 32 mg веднъж дневно или до най-високата поносима доза, средна доза от 24 mg) и са проследявани в продължение на средно 37,7 месеца. След 6-месечно лечение 63% от пациентите, все още приемащи кандесартан цилексетил (89%), са достигнали таргетната доза от 32 mg.

В CHARM-Алтернатива, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е била значимо намалена при кандесартан в сравнение с плацебо, рисков коефициент (РК) 0,77 (95% CI 0,67 до 0,89, $p < 0,001$). Това съответства на намаление на относителния риск с 23%. При 33,0% от пациентите на кандесартан (95% CI: 30,1 до 36,0) и при 40,0% (95% CI: 37,0 до 43,1) от пациентите на плацебо са достигнали тази крайна точка, абсолютна разлика 7,0% (95% CI: 11.02-02.08).

Четиринадесет пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на един болен от сърдечносъдово събитие или да се хоспитализира за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност от всякаква причина или първа хоспитализация поради ХСН е била също значимо намалена с кандесартан (РК 0,80, 95% CI 0,70-0,92, $p = 0,001$). При 36,6% от пациентите на кандесартан (95% CI: 33,7 до 39,7) и при 42,7% (95% CI: 39,6 до 45,8) от пациентите на плацебо са достигнали тази крайна точка, абсолютна разлика 6,0% (95% CI: 10.03-01.08).



И двата компонента на тези съставни крайни точки - смъртността и заболеваемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил е довело до подобряване на функционалния клас по NYHA ($p=0,008$).

В CHARM-Допълнителна, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация на ХСН е била значително намалена с кандесартан в сравнение с плацебо (HR 0,85, 95% CI 0,75-0,96, $p=0,011$). Това съответства на намаление на относителния риск с 15%. От 37,9% (95% CI: 35,2 до 40,6) пациенти на кандесартан и 42,3% (95% CI: 39,6 до 45,1) и пациенти на плацебо са достигнали тази крайна точка, абсолютна разлика 4,4% (95% CI: 8,2 до 0,6).

Двадесет и три пациента е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на един болен от сърдечно-съдово събитие или да се хоспитализира за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност от всякаква причина или първа хоспитализация поради ХСН е била също значимо намалена с кандесартан (PK 0,87, 95% CI 0,78-0,98, $p=0,021$). От 42,2% (95% CI: 39,5 до 45,0) пациенти на кандесартан 46,1% (95% CI: 43,4 до 48,9) и пациенти на плацебо са достигнали тази крайна точка, абсолютна разлика 3,9% (95% CI: 7,8 до 0,1).

И двата компонента на тези съставни крайни точки - смъртността и заболеваемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан е довело до подобряване на функционалния клас по NYHA ($p=0,020$).

В CHARM-Запазена, не е постигнато статистически значимо намаление на съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН (PK 0,89, 95% CI 0,77 до 1,03, $p=0,118$).

Смъртността поради всякакви причини не е била статистически значима при изследване поотделно на всяко от трите проучвания на CHARM. Смъртността поради всякакви причини обаче е била изследвана и при обобщените данни от популациите, CHARM-Алтернативна и CHARM-Добавена (PK 0,88, 95% CI 0,79 до 0,98, $p=0,018$) и при всичките три проучвания (PK 0,91, 95% CI 0,83-1,00, $p=0,055$).

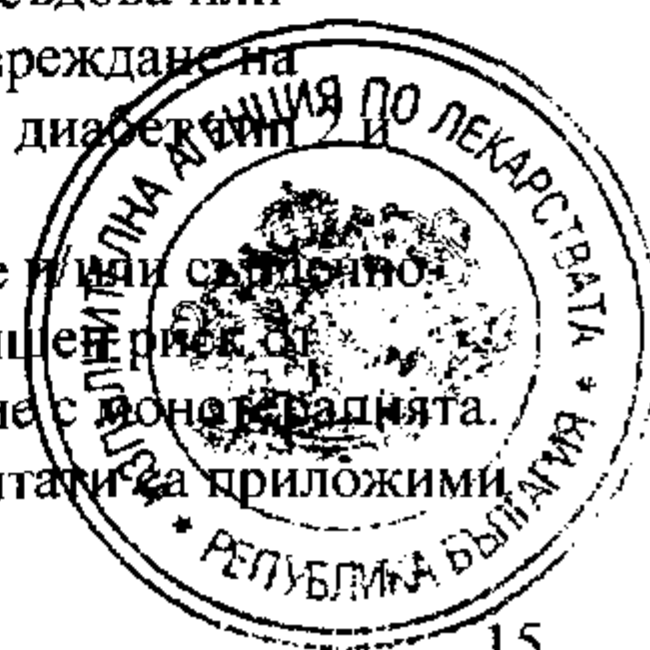
Благоприятните ефекти на кандесартан са били постоянни, независимо от възрастта, пола и съпътстващото медикаментозно лечение. Кандесартан е бил ефективен и при пациенти, лекувани едновременно с бета-блокери и ACE инхибитори, и е получена полза независимо дали пациентите са приемали ACE инхибитори в таргетната доза, препоръчвана в ръководствата за лечение.

При пациенти с ХСН и отслабена левокамерна систолна функция (левокамерна фракция на изтласкване, $LVEF \leq 40\%$), кандесартан намалява системното съдово съпротивление и белодробното капилярно налягане, увеличава активността на плазмения ренин и концентрацията на ангиотензин II и намалява нивата на алдостерон.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните функции, сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.



ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След перорално приложение, кандесартан цилексетил се превръща в лекарственото вещество кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40% след приложение на разтвор за перорално приложение на кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на таблетната форма в сравнение със същия разтвор за перорално приложение е приблизително 34% с много малка вариабилност. Следователно изчислената абсолютна бионаличност на таблетката е 14%. Средната максимална серумна концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Серумните концентрации на кандесартан нарастват линейно с увеличаване на дозите в терапевтичните дозови граници. Не са наблюдавани полови разлики във фармакокинетиката на кандесартан. Площта под кривата серумна концентрация-време (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от храна.

Кандесартан се свързва с плазмените протеини във висока степен (над 99%). Видимият обем на разпределение на кандесартан е 0,1-1/kg.

Храната не повлиява бионаличността на кандесартан.

Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан се елиминира предимно в непроменена форма с урината и жлъчката и само в малка степен се елиминира чрез чернодробен метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействия не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данни, не могат да се очакват взаимодействия *in vivo* с лекарства, чиито метаболизъм зависи от цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4.

Терминалният елиминационен полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма кумулиране след многократно приложение.

Общият плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, като бъбречният клирънс е около 0,19 ml/min/kg. Елиминирането на кандесартан през бъбреците се осъществява чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. След перорално приложение на 14 C-белязан кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се екскретира в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит докато 56% от дозата се откриват във фекалиите като кандесартан и 10% под формата на неактивен метаболит.

Фармакокинетика при специални популации

При лица в напреднала възраст (над 65 години) C_{max} и AUC на кандесартан са били увеличени приблизително с 50% и 80% съответно в сравнение с млади индивиди. Отговорът на артериалното налягане и честотата на нежеланите събития обаче са били подобни след определена доза кандесартан цилексетил при млади пациенти и болни в напреднала възраст (вж. точка 4.2).



При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане C_{max} и AUC на кандесартан са били повишени при многократно приложение с 50% и 70% съответно, но $t_{1/2}$ не е повишено в сравнение с болните с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са били приблизително 50% и 110%, съответно. Терминалното $t_{1/2}$ на кандесартан било приблизително удвоено при пациенти с тежко бъбречно увреждане. AUC на кандесартан при пациенти, подложени на хемодиализа, е била подобна на тази при болни с тежко бъбречно увреждане.

При две проучвания, и двете включващи пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е наблюдавано увеличение на AUC на кандесартан с около 20% при едното проучване и 80% при другото проучване (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на кандесартан са оценени в две фармакокинетични проучвания на приложение на еднократни дози при деца на възраст от 1 до < 6 години и от 6 до < 17 години.

При деца на възраст от 1 до < 6 години, 10 деца с телесно тегло от 10 до < 25 kg получават еднократна доза от 0,2 mg/kg перорална суспензия. Не се наблюдава корелация на C_{max} и AUC с възрастта и телесното тегло. Не са събирани данни за клирънс, поради което не е известно дали в тази популация е възможна корелация между клирънса и телесното тегло/възрастта.

При деца на възраст от 6 до < 17 години, 22 деца получават еднократна доза от 16 mg таблетка. Липсва корелация на C_{max} и AUC с възрастта. Изглежда обаче, че телесното тегло има значителна корелация със C_{max} ($p=0,012$) и AUC ($p=0,011$). Не са събирани данни за клирънс, поради което не е известно дали в тази популация е възможна корелация между клирънса и телесното тегло/възрастта.

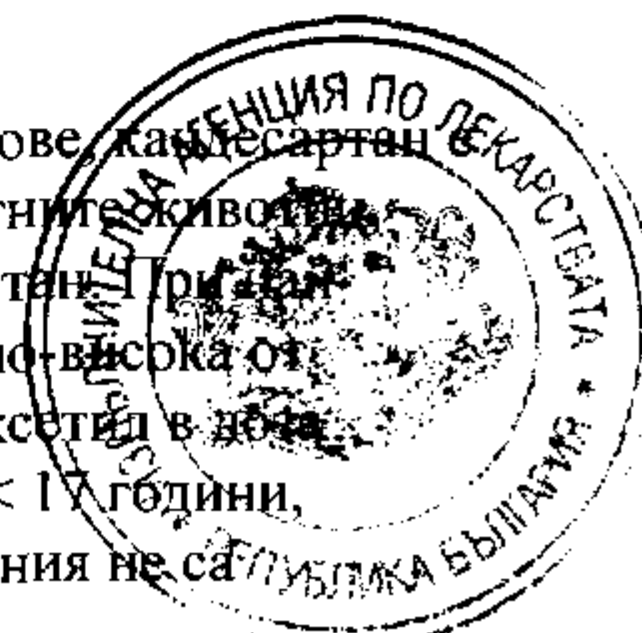
Децата на възраст >6 са с експозиции, сходни с тези при възрастните, получили същата доза.

Фармакокинетиката на кандесартан цилексетил не е проучвана при педиатрични пациенти на възраст < 1 година.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на таргетните органи при клинично приложими дози. При предклинични проучвания за безопасността, кандесартан е оказал ефект върху бъбреците и показателите на червените кръвни клетки след приложение във високи дози на мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква намаление на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дистензия, баз тубули; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) са от кандесартан, което може да се дължи на хипотензивния ефект, който води до промени в бъбречната перфузия. Освен това, кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на кандесартан. При терапевтични дози на кандесартан при хора хиперплазията/хипертрофията на бъбречните гломерулни клетки изглежда няма никакво значение.

В предклиничните проучвания при нормотензивни новородени и млади плъхове, кандесартан е показал редуция на телесното тегло и теглото на сърцето. Както при възрастните животни, тези ефекти се смятат за резултат от фармакологичното действие на кандесартан. При ниската доза – 10 mg/kg, експозицията на кандесартан е между 12 и 78 пъти по-висока от нивата при деца на възраст от 1 до < 6 години, получавали кандесартан цилексетил в доза от 0,2 mg/kg, и от 7 до 54 пъти по-висока от нивата при деца на възраст от 6 до < 17 години, получавали кандесартан цилексетил в доза от 16 mg. Тъй като в тези проучвания не са



намерени стойности, под които не се установява ефект, границата на безопасност по отношение на ефектите върху теглото на сърцето и клиничната значимост на тези резултати не е известна.

Наблюдавана е фетотоксичност при късна бременност (вж. точка 4.6).

Данни от проучванията на мутагенността *in vitro* и *in vivo* показват, че кандесартан няма кластогенна и мутагенна активност в условията на клинична употреба.

Няма данни за канцерогенност.

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система играе критична роля в развитието на бъбреците *in utero*. Доказано е, че блокирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при много млади мишки води до нарушено развитие на бъбреците. Приложението на медикаменти, които действат директно върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да повлияе нормалното развитие на бъбреците. Следователно децата на възраст под 1 година не трябва да приемат Карбис (вж. точка 4.3).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Макрогол 8000

Хидроксипропилцелулоза

Кармелоза калций

Магнезиев стеарат

Железен оксид, червен (E172) –(само в таблетките от 8 mg, 16 mg и 32 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистер PVC/PVDC/Алуминий

Големина на опаковката: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20100139 – Карбис 4 mg таблетки
Рег. № 20100140 – Карбис 8 mg таблетки
Рег. № 20100141 – Карбис 16 mg таблетки
Рег. № 20100142 – Карбис 32 mg таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.03.2010 год.
Дата на последно подновяване: 11.05.2017 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17 Октомври 2023

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

