

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20140358/59
Разрешение №	
BG/MA/MP -	68712-3, 07-04-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандестар Н 8 mg/12,5 mg таблетки
Candestar Н 8 mg/12,5 mg tablets

Кандестар Н 16 mg/12,5 mg таблетки
Candestar Н 16 mg/12,5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Кандестар Н съдържа 8 mg или 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Всяка таблетка Кандестар Н 8 mg/12,5 mg съдържа 69,72 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка Кандестар Н 16 mg/12,5 mg съдържа 61,2 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кандестар Н 8mg/12,5 mg таблетки

Бели до почти бели, овални, двойноизпъкнали, със скосени ръбове, необвити таблетки, с делителна черта от двете страни.

Кандестар Н 16 mg/12,5 mg таблетки

Прасковено до светло оранжево оцветени, овални, двойноизпъкнали, със скосени ръбове, необвити таблетки, с делителна черта от двете страни.

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония при възрастни пациенти, когато самостоятелната терапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид не е достатъчна.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Кандестар Н 8 mg/12,5 mg е една таблетка веднъж дневно. Когато е клинично уместно, може да се направи директна смяна от монотерапия на лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид. Максимален антихипертензивен ефект обикновено се постига за 4 седмици от започването на лечението.

Препоръчителната доза Кандестар Н 16 mg/12,5 mg е една таблетка веднъж дневно.



Преди да се премине на лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид трябва постепенно да се увеличи дозата на кандесартан цилексетил.

Когато е клинично уместно, може да се направи директна смяна от монотерапия към лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид.

Максимален антихипертензивен ефект обикновено се постига за 4 седмици от започването на лечението (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с намален вътресъдов обем

Препоръчва се постепенно увеличаване на дозата кандесартан цилексетил при пациенти с риск от хипотония, както и при пациенти с намален вътресъдов обем (за тези пациенти може да се предвиди начална доза кандесартан цилексетил от 4 mg).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

При тези пациенти за предпочитане е лечение с бримкови диуретици пред тиазиди. Препоръчва се постепенно увеличаване на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с леко до умерено бъбречно нарушение, чийто клирънс на креатинин е $>30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ BSA}$ преди лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (препоръчваната начална доза кандесартан цилексетил е 4 mg при пациенти с леко до умерено бъбречно нарушение). Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно нарушение (клирънс на креатинин $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ BSA}$) (вж. точка 4.3).

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Препоръчва се постепенно увеличаване на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение, преди лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (препоръчителната начална доза кандесартан цилексетил при тези пациенти е 4 mg). Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно нарушение и/или холестаза (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при деца и юноши под 18 год. не са установени.

Начин на приложение

Кандестар Н трябва да се приема веднъж дневно с или без храна.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или свръхчувствителност към сулфонамид-производни лекарства - хидрохлоротиазид е сулфонамид-производно лекарство;
- втори и трети триместър на бременността (виж точка 4.4 и 4.6);
- тежко бъбречно нарушение (клирънс на креатинин $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ BSA}$);
- тежко чернодробно нарушение и/или холестаза;
- рефрактерна на лечение хипокалиемия и хиперкалциемия;
- подагра;
- едновременната употреба на кандесартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Бъбречно нарушение/бъбречна трансплантация

Бримкови диуретици се предпочитат пред тиазиди при тези популации. Когато кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина.

Няма опит, отнасящ се до употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация.

Стеноза на бъбречната артерия

Други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, т.е. инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори), могат да повишат кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек. Подобен ефект може да се очаква и при ангиотензин II рецепторните антагонисти.

Намален вътресъдов обем

При пациенти с намален вътресъдов обем и/или намалени нива на натрий, може да се появи симптоматична хипотония, както е описано за други агенти, действащи върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид не се препоръчва преди това състояние да се коригира.

Анестезия и оперативно лечение

По време на анестезия и оперативно лечение на пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, може да възникне хипотония поради блокада на ренин-ангиотензин системата. Много рядко хипотонията може да бъде тежка, поради което да се наложи интравенозно приложение на течности и/или вазопресори.

Чернодробно нарушение

Тиазидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресивно заболяване на черния дроб, тъй като при минимална промяна във водно-електролитния баланс може да настъпи чернодробна кома. Няма клинични изпитвания за приложението на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с чернодробно нарушение.

Стеноза на аортата 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 кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид не се препоръчва.

Електролитен дисбаланс

При всеки пациент, получаващ лечение с диуретици, трябва да се извършва периодично определяне на серумните електролити през подходящи интервали от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да причинят нарушение на водно-електролитния баланс (хиперкалциемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хипохлоремична алкалоза).

Тиазидните диуретици могат да намалят екскрецията на калций в урината и могат да причинят неравномерни и леко повишени концентрации на серумния калций.



Изразената хиперкалциемия може да е знак за скрит хиперпаратироидизъм. Приемът на тиазиди трябва да се прекъсне преди провеждането на изследвания за паратироидна функция.

Хидрохлоротиазид дозо-зависимо повишава екскрецията на калий в урината, което може да доведе до хипокалиемия. Изглежда, че този ефект на хидрохлоротиазида е по-слабо изразен при комбинация с кандесартан цилексетил. Рискът от хипокалиемия може да бъде по-висок при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти с бърза диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти, получаващи комбинирана терапия с кортикостероиди или адренокортикотропен хормон (АСТН).

На базата на изпитвания върху употребата на други лекарства, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, комбинираната употреба на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид с калий-задържащи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта или други лекарства, които могат да повишат нивата на серумния калий (напр. хепарин натрий) може да доведе до повишаване стойностите на калий в серума. Такава комбинация не се препоръчва (вж.точка 4.5). Приема се за подходящо да се определят стойностите на калия.

Въпреки, че не е документирано с кандесартан цилексетил, лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или ангиотензин II рецепторни антагонисти може да причини хиперкалиемия, особено при наличието на сърдечна недостатъчност и/или бъбречно нарушение.

Установено е, че употребата на тиазидни диуретици повишава екскрецията на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазидни диуретици може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетни лекарства, включително инсулин. Латентен захарен диабет може да се превърне в явен по време на лечение с тиазиди. Повишение на нивата на холестерол и триглицериди се свързва с лечението с тиазидни диуретици. Все пак при кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид с дозово съдържание на хидрохлоротиазид 12,5 mg са регистрирани минимални или никакви ефекти. Тиазидните диуретици повишават концентрацията на серумна пикочна киселина и могат да предизвикат подагра при податливи пациенти.

Фоточувствителност

Има съобщения за реакции на фоточувствителност по време на лечение с тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако се развие реакция на фоточувствителност, се препоръчва да се спре лечението. Ако възобновяването на лечението е крайно необходимо, се препоръчва кожните зони, изложени на слънчеви лъчи или на изкуствена UV-A радиация да се защитават.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) (базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)) при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване.



потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Бременност

Употребата на антагонисти на ангиотензин II рецепторите (*AIIRAs*) не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с тези лекарства не се счита за крайно необходимо, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с антагонисти на ангиотензин II рецепторите (*AIIRAs*) трябва да се спре незабавно, и ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (виж точки 4.3 и 4.6).

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.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

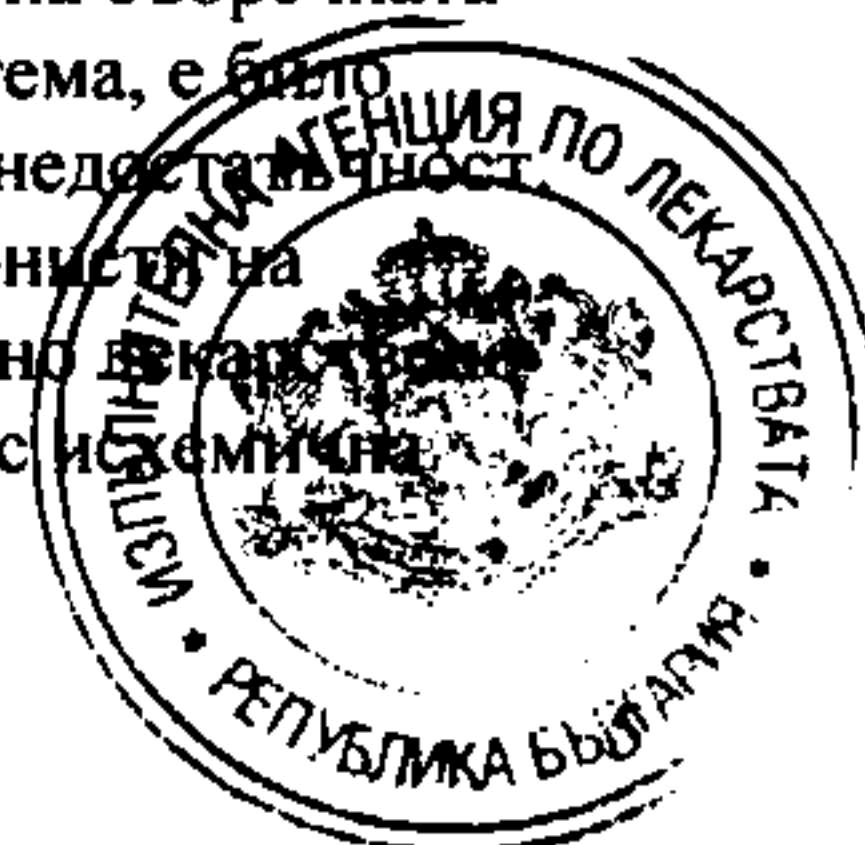
Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижение на зрителна острота или очна болка и обикновено се проявяват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение включва прекратяване приема на лекарството възможно най-скоро. Може да се наложи и да се обмисли навременно лечение или хирургична интервенция, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спрян приемът на Кандестар Н и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Общи

При пациенти, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. при болни с тежка застойна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система, е било свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия, или рядко с остра бъбречна недостатъчност. Вероятността от подобни ефекти не може да се изключи при лечение с антагонисти на ангиотензин II рецепторите (*AIIRAs*). Както при всяко друго антихипертензивно лекарство, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с ишемична



кардиопатия или исхемично мозъчно-съдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид могат да се появят при пациенти с или без анамнеза за алергични състояния или бронхиална астма, но са по-вероятни при пациенти, които имат такава анамнеза.

Изостряне или активиране на системен лупус еритематодес е докладвано при употреба на тиазидни диуретици.

Антихипертензивния ефект на това лекарство може да бъде усилен от други антихипертензивни лекарствени продукти.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза, като помощно вещество и пациенти с редки наследствени нарушения, като непоносимост към галактоза, *Lapp*-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Интестинален ангиоедем

Съобщава се за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с ангиотензин II-рецепторни антагонисти, [вкл. кандесартан] (вж. точка 4.8). Тези пациенти са с прояви на абдоминална болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след спиране на ангиотензин II-рецепторния антагонист. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, то приемът на кандесартан/хидрохлоротиазид трябва се преустанови, и да бъде назначен подходящ мониторинг до пълното изчезване на симптомите.

Кандесартан Екофарм съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са установени клинично значими лекарствени взаимодействия за кандесартан цилексетил. Съединенията, които са били изследвани при клиничните фармакокинетични проучвания включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, орални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храна.

Антихипертензивният ефект на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид може да се повиши от други антихипертензивни лекарствени продукти.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE 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).

Очаква се, че предизвиканата от хидрохлоротиазид хипокалиемия, може да се потенцира от други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. калиуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, производни на салициловата киселина, стероиди, АСТН).

Едновременното приложение на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид с калий съдържащи диуретици, калиеви добавки или заместители на готварска сол, както и с други лекарствени продукти, които могат да повишат серумната концентрация на калий (напр.



хепарин натрий), може да доведе до повишаване на калия в серума. При нужда серумната концентрация на калий трябва да се контролира (виж точка 4.4).

Причинената от диуретици хипокалиемия и хипомагнезиемия предразполага към потенциални кардиотоксични ефекти на дигиталисови гликозиди и антиаритмици. Периодичното проследяване на серумния калий се препоръчва, когато кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид се прилага с такива лекарствени продукти, както и със следните лекарствени продукти, които могат да предизвикат *torsades de pointes*:

- антиаритмични лекарствени продукти от клас Ia (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмични лекарствени продукти от клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифуоперазин, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол);
- други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин i.v.).

Установено е обратимо повишаване на концентрацията на серумния литий и токсичността му по време на едновременно приложение на литий с ACE инхибитори или хидрохлоротиазид. Подобен ефект може да се появи с *AIIRAs*. Употребата на кандесартан и хидрохлоротиазид с литиеви препарати не се препоръчва. Ако приложението на тази комбинация е необходимо се препоръчва внимателно проследяване нивата на серумния литий.

При едновременното приложение на *AIIRAs* с нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (*NSAIDs*) (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 g/ден) и неселективни *NSAIDs*), може да настъпи намаление на антихипертензивния ефект.

Както при ACE инхибиторите, едновременната употреба на *AIIRAs* и *NSAIDs* може да доведе до повишаване риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестваща незадоволителна бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се отдели внимание на проследяването на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на хидрохлоротиазид се потиска от *NSAIDs*.

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се намалява от колестипол или холестирамин.

Ефектът на недеполяризиращи миорелаксанти (напр. тубокуранин) може да се усили от хидрохлоротиазид.

Тиазидните диуретици могат да повишат нивата на серумен калций, поради намалена екскреция. Ако се налага предписването на калциеви добавки или витамин Д, трябва да се проследяват нивата на серумен калций и според тях да се коригира дозата.

Хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксида може да се усили от тиазиди.

Антихолинергични лекарствени продукти (напр. атропин, бипериден) могат да повишат бионаличността на тиазиден тип диуретици чрез намаляване на стомашно-чревната перисталтика и скоростта на стомашно изпразване.

Тиазидите може да повишат риска от неблагоприятни ефекти, причинени от амантадин.



Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да увеличат техните миелосупресивни ефекти.

Рискът от хипокалиемия може да се повиши по време на комбинирана употреба със стероиди или арденокортикотропен хормон (АСТН).

Ортостатична хипотония може да се влоши от едновременното приемане с алкохол, барбитурати или анестетици.

Лечението с тиазидни диуретици може да може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетни лекарства, включително инсулин. Метформин трябва да се прилага с повишено внимание поради риска от развитие на лактоацидоза, индуцирана от евентуална бъбречна недостатъчност, свързана с приема на хидрохлоротиазид.

Хидрохлоротиазид може да предизвика отслабване на отговора към действието на пресорните амини (напр. адреналин), но не и до степен на липса на пресорен ефект.

Хидрохлоротиазид може да повиши риска от остра бъбречна недостатъчност със високи дози от йод-съдържащ контраст.

Едновременното приложение с циклоспорин може да повиши риска от развитие на хиперурикемия и усложнения от типа на подагра.

Едновременното приложение с баклофен, амифостин, трициклични антидепресанти или невролептици може да доведе до потенциране на антихипертензивния ефект и индуциране на хипотония.

Няма клинично значими взаимодействия между хидрохлоротиазид и храна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

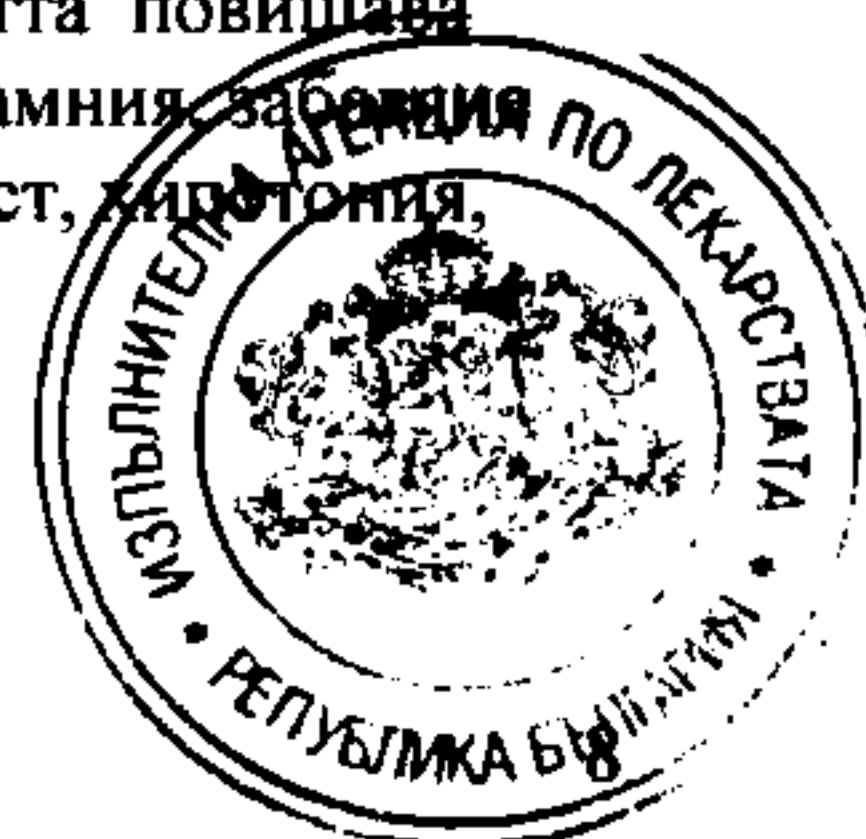
Бременност

Ангиотензин II Рецепторни Антагонисти (AIIIRAs):

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

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след употребата на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични, но въпреки това не може да се изключи леко повишение на риска. Докато липсват контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs), може да се предположат подобни рискове и за този клас активни вещества. Освен ако продължаващата терапия с AIIIRAs не се счита за крайно необходима, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва да се спре, и ако е уместно, да се започне алтернативна терапия

Известно е, че лечение с AIIIRAs през втория и третия триместър от бременността повишава риска от фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамния, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (виж точка 5.3).



Ако е имало излагане на *AIIRAs* от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа. Новородените, чиито майки са приемали *AIIRAs*, трябва да бъдат стриктно проследявани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид:

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър, е ограничен. Проучванията върху животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Съдейки по фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти, като иктер, нарушение на електролитното равновесие и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационни отоци, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риска от понижен плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се използва никакво друго лечение.

Кърмене

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRAs):

Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид не се препоръчва по време на кърмене, тъй като липсва каквато и да е информация относно употребата му през този период. Предпочита се алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или недоносени кърмачета.

Не е известно дали кандесартан се отделя в човешката кърма. Все пак кандесартан се отделя в млякото на кърмещи плъхове.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид преминава в майчиното мляко в малки количества. Тиазидите във високи дози, които причиняват диуреза, могат да намалят количеството на кърмата.

Употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако все пак кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид се използва по време на кърмене, дозите трябва да са възможно най-ниските.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефекта на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид върху способността за шофиране и работа с машини, но въз основа на фармакодинамичните си свойства кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид е малко вероятно да влияе на тези способности. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога при лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид може да се появи замайване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид нежеланите реакции са били леки до умерени и краткотрайни.

Спиране на лечението поради нежелани реакции е сходно за кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (3,3%) и плацебо (2,7%).



Честотите на нежеланите реакции се степенуват както следва:

- много чести (засягат 1 или повече на всеки 10 пациенти);
- чести (засягат 1 или повече на всеки 100, но по-малко от 1 на всеки 10 пациенти);
- нечести (засягат 1 или повече на всеки 1 000, но по-малко от 1 на всеки 100 пациенти);
- редки (засягат 1 или повече на всеки 10 000, но по-малко от 1 на всеки 1 000 пациенти);
- много редки (засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти);
- с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

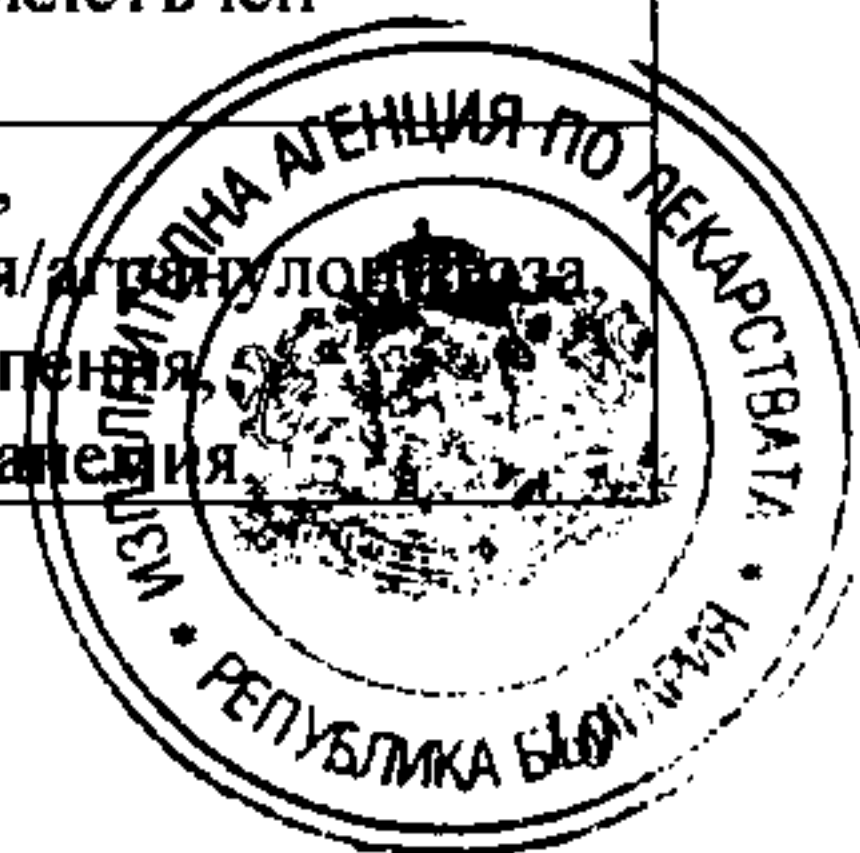
Представените в таблицата по-долу нежелани реакции са съобщени от клинични проучвания и по време на постмаркетинговото наблюдение на кандесартан цилексетил.

В сборен анализ на данни от клинични изпитвания на хипертензивни пациенти, нежеланите реакции с кандесартан са били описани с честота най-малко с 1% по-висока от наблюдаваната при плацебо.

Системо- органен клас	Честота	Нежелан ефект
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторна инфекция
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	Замайване/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки Много редки С неизвестна честота	Гадене Интестинален ангиоедем Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, отклонения в чернодробната функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем, обрив, уртикария, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно нарушение, включително бъбречна недостатъчност при предразположени пациенти (вж. точка 4.4)

Следните нежелани реакции са били докладвани при монотерапия с хидрохлоротиазид, обикновено при дози от 25 mg или по-високи.

Системо - органен клас	Честота	Нежелани реакции
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия



		потискане на костния мозък, хемолитична анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипергликемия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия и хипокалиемия)
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции
Психични нарушения	Редки	Смущения на съня, депресия, безпокойство
Нарушения на нервната система	Чести	Чувство на замаяност, световъртеж
	Редки	Парестезия
Нарушения на очите	Редки	Преходно замъглено виждане
	С неизвестна честота	Остра миопия, остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
Сърдечни нарушения	Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	Нечести	Ортостатична хипотония
	Редки	Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Респираторен дистрес (включително пневмония и белодробен оток)
	Много редки	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Анорексия, загуба на апетит, стомашно разстройство, диария, констипация
	Редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив, уртикария, реакции на фоточувствителност,
	Редки	Токсична епидермална некролиза, кожен лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Глюкозурия
	Редки	Бъбречна дисфункция и интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Слабост
	Редки	Треска



Изследвания	Чести Редки	Повишени нива на холестерол и триглицериди Повишени нива на урея в кръвта и серумен креатинин
-------------	----------------	--

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Като се имат предвид фармакологичните характеристики се счита, че най-вероятната основна проява на предозиране на кандесартан цилексетил ще бъде симптоматична хипотония и замаяване. В отделни случаи на предозиране (с до 672 mg кандесартан цилексетил) пациентите са се възстановили безпроблемно.

Основната проява на предозиране на хидрохлоротиазид е остра загуба на течности и електролити. Симптоми, като замаяване, хипотония, жажда, тахикардия, камерна аритмия, седация/нарушение на съзнанието и мускулни крампи, също могат да бъдат наблюдавани.

Лечение

Няма специфична информация за лечение на предозиране с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид. Въпреки това се предлагат следните мерки в случай на предозиране.

При установяване на предозиране, трябва да се предизвика повръщане или да се направи стомашна промивка. Ако се появи симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се проследяват жизнените показатели. Пациентът трябва да се сложи в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазменият обем чрез инфузия, например на изотоничен физиологичен разтвор. Серумни електролити и алкално-киселинен баланс трябва да се проверяват и коригират, ако е необходимо. Ако гореспоменатите мерки не са достатъчни, може да се приложат симпатикомиметици.

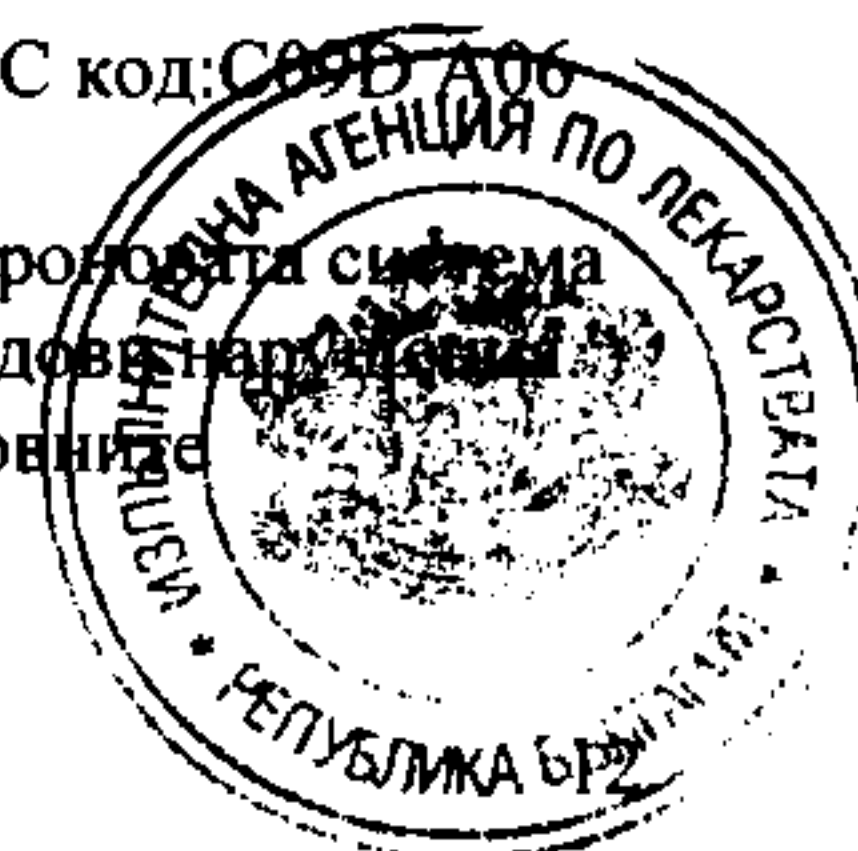
Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид не се отстранява чрез хемодиализа. Не е известно до каква степен хидрохлоротиазид се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II + диуретици, АТС код: S09BA06

Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патофизиологията на хипертонията и други сърдечно-съдови нарушения. Той играе роля и в патогенезата на органната хипертрофия и увреждане. Основният



физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, регулиране на солевата и водната хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж се медираат чрез рецептор от типа 1 (AT₁).

Кандесартан цилексетил е прекурсор, който бързо се превръща в активното вещество кандесартан чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в стомашно-чревния тракт. Кандесартан е *AIIRA*, селективен за AT₁ рецепторите, със здрава връзка с рецептора и бавна дисоциация. Той няма агонистично действие.

Кандесартан не повлиява ACE или други ензимни системи, които обикновено са свързани с използването на ACE инхибитори. Тъй като нямат ефект върху разграждането на кинини или върху метаболизма на други субстанции, като субстанция P, е малко вероятно ангиотензин II рецепторните антагонисти да се свързват с кашлица. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан цилексетил 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.

Ефектът на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg), веднъж дневно върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценявани при рандомизирано клинично изпитване върху 4937 пациенти в старческа 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 149/82 mmHg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка, значителните сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нелетален инсулт и нелетален 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).

Хидрохлоротиазид инхибира активната реабсорбция на натрий, главно в дисталните бъбречни тубули, и подпомага екскрецията на натрий, хлорид и вода. Бъбречната екскреция на калий и магнезий се повишава в зависимост от дозата, докато калция се реабсорбира в по-голяма степен.

Хидрохлоротиазид понижава плазмения обем и обема на извънклетъчната течност и понижава минутния обем на сърцето и артериалното налягане. По време на продължителна терапия, намалената периферна съдова резистентност допринася за понижаване на артериалното налягане.

Огромен брой клинични проучвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

Кандесартан и хидрохлоротиазид имат адитивни антихипертензивни ефекти.

При хипертензивни пациенти употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид води до ефективно и дълготрайно понижение на артериалното налягане без рефлекторно учестяване на сърдечната дейност. Няма данни за сериозен или прекомерен хипотензивен ефект след първата доза или "rebound" ефект след преустановяване на лечението.

След прилагане на еднократна доза кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид антихипертензивния ефект обикновено настъпва до 2 часа. При продължително лечение максимално понижение на артериалното налягане с всяка една доза обикновено



седмици и се поддържа по време на продължително лечение. Приложението на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид веднъж дневно осигурява ефективно и плавно понижение на артериалното налягане по време на 24-часовия интервал на дозиране, с малка разлика между максималния и минималния ефект. В двойно-слепи, рандомизирани проучвания, честотата на нежелани лекарствени реакции, особено кашлица, е била по-ниска по време на лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, отколкото по време на лечение с комбинации от АСЕ инхибитори и хидрохлоротиазид.

Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид показва сходна ефективност при пациентите, без значение от възрастта и пола.

Към момента няма данни за употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с бъбречно заболяване/нефропатия, понижена левокамерна функция/застойна сърдечна недостатъчност и след миокарден инфаркт.

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 АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова 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 и/или 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 АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ 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

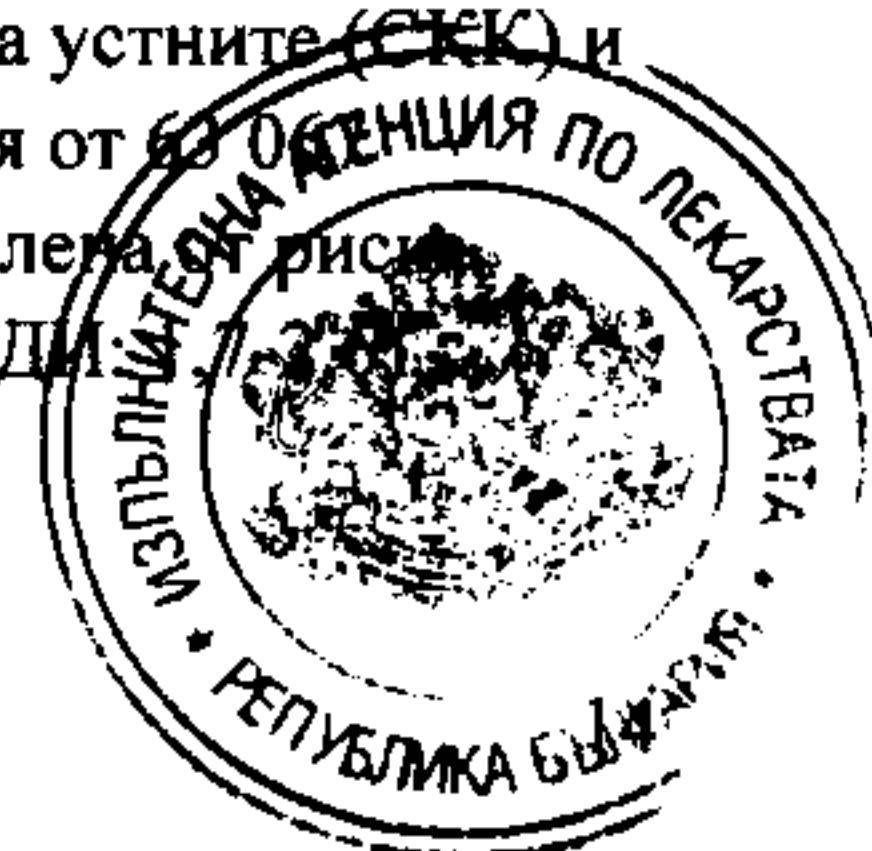
) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете.

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.

Немеланомен рак на кожата: въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ

(кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 063 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риси.

Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6) за СКК. Връзката е наблюдавана и при пациенти с рак на устните, които са били подложени на хирургично лечение.



нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Кандесартан цилексетил

След перорално приложение кандесартан цилексетил се превръща в активната субстанция кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан след приложение на разтвор за перорално приложение на кандесартан цилексетил е приблизително 40%. Относителната бионаличност на таблетната форма в сравнение със същия разтвор за перорално приложение е приблизително 34% с много малка вариабилност. 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 е свързан във висока степен (над 99%) с плазмените протеини. Привидният обем на разпределение на кандесартан е 0,1 l/kg.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид бързо се абсорбира в стомашно-чревния тракт с абсолютна бионаличност приблизително 70%. Приемът в комбинация с храна ускорява абсорбцията с приблизително 15%. Бионаличността може да се понижи при пациенти със сърдечна недостатъчност и изразен оток.

Свързването с плазмените протеини на хидрохлоротиазид е приблизително 60%. Привидният обем на разпределение е приблизително 0,8 l/kg.

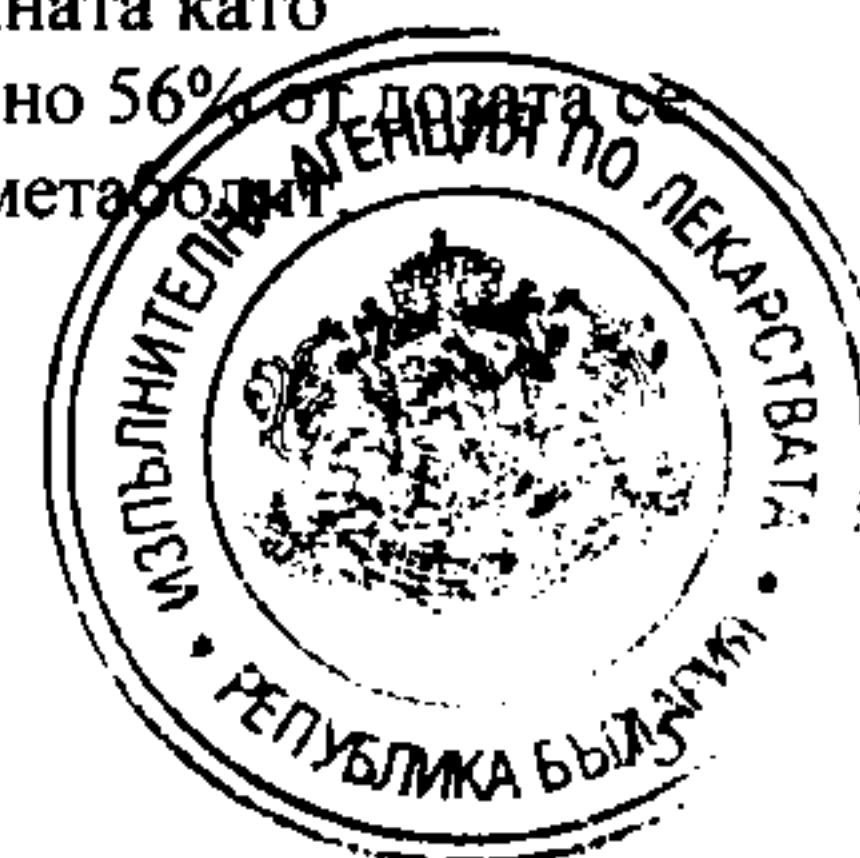
Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан цилексетил

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 взаимодействие не показват ефект от CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данни, не се очаква да възникне взаимодействие *in vivo* при лекарства, чийто метаболизъм зависи от цитохром P450 изоензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Крайният елиминационен полуживот (*t_{1/2}*) на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма акумулиране след многократно приложение. Полуживотът на кандесартан остава непроменен (приблизително 9 часа) след прилагане на кандесартан цилексетил в комбинация с хидрохлоротиазид. Има повишение в *AUC* (15-18%) и *C_{max}* (23-24%) на кандесартан, когато се прилага заедно с хидрохлоротиазид. Това не е от клинично значение. Освен това се препоръчва постепенно увеличаване дозите на отделните компоненти преди преминаване на лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (вж. точка 4.2). Няма допълнителна кумулация на кандесартан след многократни дози от комбинацията в сравнение с монотерапия.

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

Хидрохлоротиазид



Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти напълно непроменен чрез гломерулна филтрация и активна тубуларна секреция. Крайният полуживот на хидрохлоротиазид е приблизително 8 часа. Приблизително 70% от пероралната доза се елиминира чрез урината в рамките на 48 часа. Полуживотът на хидрохлоротиазид остава непроменен (приблизително 8 часа) след приложението му в комбинация с кандесартан цилексетил. Няма допълнителна кумулация на хидрохлоротиазид след многократни дози от комбинацията в сравнение с монотерапия.

Фармакокинетика при специални популации

Кандесартан цилексетил

При лица в старческа възраст (над 65 години) *C_{max}* и *AUC* на кандесартан са повишени с приблизително 50% и 80% съответно в сравнение с млади индивиди. Повлияването на артериалното налягане и честотата на нежеланите лекарствени реакции обаче са били сходни след определена доза кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

При пациенти с леко до умерено бъбречно нарушение *C_{max}* и *AUC* на кандесартан са повишени при многократно приложение с 50% и съответно 70%, но *t_{1/2}* не е повишено в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно нарушение са били приблизително 50% и респективно 110%. При пациенти с тежко бъбречно нарушение *t_{1/2}* на кандесартан приблизително се удвоява. Фармакокинетиката на кандесартан при пациенти подложени на хемодиализа е била подобна на тази при пациенти с тежко бъбречно нарушение.

В две клинични проучвания, като и в двете са включени пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, се установява повишаване на средната *AUC* на кандесартан с приблизително 20% в едното проучване и с приблизително 80% в другото проучване (виж точка 4.2). Липсва опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Хидрохлоротиазид

При пациенти с бъбречно увреждане *t_{1/2}* на хидрохлоротиазид е удължен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По отношение на комбинацията не са установени качествено нови токсикологични находки в сравнение с наблюдаваните за всеки от компонентите. При предклинични проучвания за безопасност кандесартан във високи дози сам по себе си е оказал ефект върху бъбреците и параметрите на червените кръвни клетки при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан е предизвикал понижение на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Следните ефекти върху бъбреците (като регенерация, дилатация и базофилия на тубулите; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) са били предизвикани от кандесартан, което може да се дължи на хипотензивния ефект, водещ до промени в бъбречната перфузия. Добавянето на хидрохлоротиазид потенцира нефротоксичността на кандесартан. Освен това кандесартан предизвиква хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното му действие и са от малко практическо клинично значение.

Наблюдавана е фетотоксичност с кандесартан при напреднала бременност. Добавянето на хидрохлоротиазид не е повлияло значително на резултатите от проучвания за фетотоксичност и токсичност върху ембрионалното развитие при плъхове, мишки или зайци (виж точка 4.6).

Кандесартан и хидрохлоротиазид показват генотоксична активност при много високи концентрации/дозы. Данните от *in vitro* и *in vivo* изследванията за генотоксичност показват че



кандесартан и хидрохлоротиазид е малко вероятно да проявяват мутагенна и кластогенна активност в условия на клинична употреба.

Няма данни за канцерогенност за което и да е от активните вещества.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- лактоза монохидрат;
- царевично нишесте;
- хипромелоза 2910;
- калциев стеарат;
- хидроксипропил целулоза;
- динатриев едетат;
- микрокристална целулоза (изсушена).

За Кандестар Н 16mg/12,5mg допълнително:

- железен оксид, червен (E172);
- железен оксид, жълт (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Alu-Alu блистер или PVC/PVDC-Alu блистер
Кандестар Н се предлага в опаковки от 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3,
1407 София, България
тел.: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



8 mg/12,5 mg - рег. № 20140358
16 mg/12,5 mg - рег. № 20140359

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

Дата на първо разрешаване:
8 mg/12,5 mg - 02.12.2014 г.
16 mg/12,5 mg - 02.12.2014 г.

Дата на последно подновяване:
8 mg/12,5 mg - 21.11.2019 г.
16 mg/12,5 mg - 21.11.2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

