

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандекон 16 mg таблетки

Candecon 16 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160350
Разрешение №	BG/171746-8269
Одобрение №	30-03-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 125,60 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Жълти, двойноизпъкнали, необвити, кръгли таблетки, гравирани с „CN“ и „16“ от срещуположните страни на делителната черта от едната страна на таблетката и гладки, без надпис от другата страна на таблетката, с размер 7,3 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кандекон е показан за:

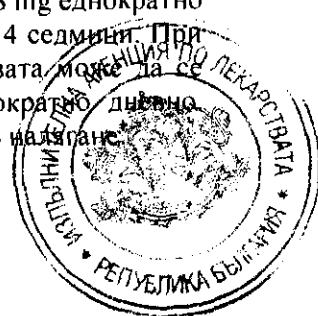
- Лечение на есенциална хипертония при възрастни;
- Лечение на есенциална хипертония при деца и юноши от 6 до 18 години;
- Лечение на възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна функция (фракция на изтласкване на лява камера $\leq 40\%$) при непоносимост към инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE инхибитори) или като допълнение към лечението с ACE инхибитори при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, при наличие на непоносимост към антагонистите на минералкортикоидните рецептори (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировка при артериална хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза на Кандекон е 8 mg еднократно дневно. По-голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици. При някои пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да се повиши до 16 mg еднократно дневно и до максимална доза 32 mg еднократно дневно. Терапията трябва да се коригира в зависимост от повлияването на артериалното налягане.



Кандекон може да се прилага също и с други антихипертензивни средства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Има данни, че добавянето на хидрохлоротиазид дава адитивен антихипертензивен ефект при различни дози кандесартан.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на началната доза.

Пациенти с намален вътресъдов обем

Начална доза от 4 mg може да се има предвид при рискови за развитие на хипотония пациенти, като например такива с евентуално намален вътресъдов обем (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

Началната доза при пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти на хемодиализа, е 4 mg. Дозата трябва да се титрира в зависимост от отговора. Опитът при пациенти с много тежка или терминална бъбречна недостатъчност ($Cl_{cr} < 15 \text{ ml/min}$) е ограничен (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза 4 mg еднократно дневно. Дозата може да се коригира в зависимост от отговора. Кандекон е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза, (вж. точки 4.3 и 5.2).

Чернокожи пациенти

При чернокожи пациенти антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слабо изразен, отколкото при нечернокожи пациенти. Следователно при чернокожи пациенти, в сравнение с не-чернокожи пациенти, за постигане на контрол на артериалното налягане може по-често да се налага възходящо титриране на дозата на Кандекон и едновременно прилаганите лекарствени продукти (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 това е необходимо - до 16 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Дозировки над 32 mg не са проучвани при педиатрични пациенти.

Основната част от антихипертензивния ефект се разгръща до 4 седмици.

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

Кандесартан не е проучван при деца със скорост на гломерулна филтрация под 30 ml/min (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 дозирането не могат да бъдат дадени.
- Кандекон е противопоказан при деца на възраст под 1 година (вж. точка 4.3).

Дозиране при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчителна начална доза на Кандекон е 4 mg еднократно дневно. Възходящото титриране до таргетната доза от 32 mg еднократно дневно (максимална доза) или до максимално поносимата доза се осъществява чрез удвояване на дозата през интервали от поне 2 седмици (вж. точка 4.4). Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция, включително мониториране на креатинина и калия в серума. Кандекон може да се прилага с други средства за лечение на сърдечна недостатъчност, включително ACE инхибитори, бета-блокери, диуретици или сърдечни гликозиди, както и с комбинации от тези лекарствени продукти.

Комбинацията от ACE инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (напр. спиронолактон) и кандесартан не се препоръчва и следва да се има предвид само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Специални популации пациенти

При пациенти в старческа възраст или при пациенти с намален вътресъдов обем, с бъбречно увреждане или с леко или умерено тежко чернодробно увреждане, не е необходима корекция на началната доза.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кандесартан за лечение на сърдечна недостатъчност не са установени при деца на възраст до 18 години. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Кандекон трябва да се приема еднократно дневно със или без храна. Бионаличността на кандесартан не се влияе от приема на храна.

4.3 Противопоказания

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

Втори и трети триместър на бременността (вж. 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 кандесартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73}^2$) (вж. точка 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS)

Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това, двойната блокада на RAAS, посредством комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен, не се препоръчва (вж. точка 4.5 и 5.1).



Ако терапията с двойна блокада е абсолютно наложителна, тя трябва да се провежда само под наблюдението на специалист, като трябва често и внимателно да се проследяват бъбречната функция, електролитите и артериалното налягане.

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

Бъбречно увреждане

Както при лечение с други средства, които инхибират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, и при лечение с кандесартан при чувствителни пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция.

Когато кандесартан се използва при пациенти с артериална хипертония и бъбречно увреждане, се препоръчва периодично мониториране на нивата на серумния калий и серумния креатинин. Опитът с пациенти с много тежка или терминална бъбречна недостатъчност ($\text{Clcr} < 15 \text{ ml/min}$) е ограничен. При тези пациенти дозата на кандесартан трябва да се титрира внимателно, със стриктен контрол на артериалното налягане.

Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодична оценка на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст на и над 75 години, както и при пациенти с бъбречно увреждане. По време на титрирането на дозата на кандесартан се препоръчва мониториране на серумния креатинин и серумния калий. В клиничните проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност не са включвани пациенти със серумен креатинин над $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Употреба при педиатрични пациенти, включително и пациенти с бъбречно увреждане

Кандесартан не е проучван при деца със скорост на гломерулна филтрация под 30 ml/min/1.73^2 (вж. точка 4.2).

Комбинирана терапия с АСЕ инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от развитие на нежелани реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и понижена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши при приложение на кандесартан в комбинация с АСЕ инхибитор. Тройна комбинация с АСЕ инхибитор, антагонист на миниралкортикоидните рецептори и кандесартан също не се препоръчва. Употребата на тези комбинации трябва да се провежда само под наблюдението на специалист. Пациентите на подобно лечение трябва да се мониторират редовно и внимателно.

Хемодиализа

По време на диализа артериалното налягане може да е особено чувствително към АТ1-рецепторна блокада в резултат на понижаването на плазмения обем и активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Следователно при пациенти на хемодиализа кандесартан трябва да се титрира много внимателно, при стриктно мониториране на артериалното налягане.

Стеноза на бъбречната артерия

Лекарствените продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително и ангиотензин II-рецепторните антагонисти (АПРА), могат да предизвикат повишаване на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

Липсва опит по отношение на приложението на кандесартан при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация.



Хипотония

По време на лечението на пациенти със сърдечна недостатъчност с кандесартан може да се развие хипотония. Такава може да се развие и при пациенти с хипертония, но с вътресъдово обемно изчерпване – като например пациентите на лечение с диуретици във високи дози. При започване на лечението трябва да се подхожда с повишено внимание, като трябва да се направи опит за корекция на хиповолемията.

Анестезия и операции

При лекувани с антагонисти на ангиотензин II пациенти, по време на анестезия и операция може да се развие хипотония поради блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Много рядко, хипотонията може да е тежка и да наложи интравенозни вливания и/или приложение на вазопресори.

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

Както и при приложение на други вазодилататори, при пациенти, страдащи от хемодинамично значима аортна или митрална стеноза, или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, се препоръчва да се подхожда със специално внимание.

Първичен хипералдостеронизъм

Като цяло пациентите с първичен хипералдостеронизъм не се повлияват от антихипертензивните лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това не се препоръчва употребата на кандесартан в тази популация.

Хиперкалиемия

Едновременното приложение на кандесартан с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които могат да повишат стойностите на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий на пациентите с артериална хипертония. При необходимост трябва да се предприеме мониториране на серумния калий.

При лекуваните с кандесартан пациенти със сърдечна недостатъчност може да се развие хиперкалиемия. Препоръчва се периодично мониториране на серумния калий. Комбинацията от ACE инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (напр. спиронолактон) и кандесартан не се препоръчва, и може да се има предвид само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове.

Общи

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят главно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, азотемия, олигурия и, рядко, остра бъбречна недостатъчност. Вероятността за развитие на подобен ефект при приложение на AIIA не може да се изключи. Както при приложение на което и да е антихипертензивно средство, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациентите с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест може да доведе до развитие на инфаркт на миокарда или инсулт.

Антихипертензивният ефект на кандесартан може да бъде потенциран от други понижаващи артериалното налягане лекарствени продукти, без значение дали са предписани като антихипертензивни или по други показания.

Кандесартан съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.



Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АИРА. Освен ако продължаването на лечението с АИРА не се смята за жизненоважно, при пациентките, които възнамеряват да забременеят, трябва да се премине към лечение с алтернативно антихипертензивно средство, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АИРА трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

При пациентки във фертилна вероятността за забременяване трябва да проследява редовно. Необходимо е на пациентките да се предостави адекватна информация и/или да се предприемат действия за предотвратяване на риска от експозиция по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съединенията, изследвани в клинични фармакокинетични проучвания, включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия с тези лекарствени продукти.

Едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий, или други лекарствени продукти (напр. хепарин), може да повиши стойностите на серумния калий. При необходимост трябва да се предприеме мониториране на серумния калий (вж. точка 4.4).

При едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори, има съобщения за обратимо повишаване на серумната концентрация на лития и токсичността му. Сходен ефект може да се развие и при приложение с АИРА. Приложението на кандесартан с литий не се препоръчва. Ако комбинацията се окаже необходима, се препоръчва стриктно мониториране на серумната концентрация на лития.

При едновременно приложение на АИРА с нестероидни противовъзпалителни средства (NSAID) (т.е. селективни инхибитори на COX-2, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни NSAID), антихипертензивният ефект може да намалее. Както и при приложение на АСЕ инхибитори, едновременното приложение на АИРА и NSAID може да доведе до повишаване на риска за влошаване на бъбречната функция, включително и за развитие на остра бъбречна недостатъчност, и за повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестваща лоша бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат хидратирани в достатъчна степен и трябва да се обмисли мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващото лечение, както и периодично след това.

Данни от клинични проучвания показват, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) посредством комбинираното приложение на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен, е свързана с по-висока честота на нежелани реакции, като хипотония, хиперкалиемия и понижена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата само на едно средство с действие върху RAAS (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

Не се препоръчва приемът на АИРА през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). По време на втория и третия триместър на бременността приемът на АИРА е противопоказан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни, касаещи риска от тератогенен ефект след прием на АСЕ инхибитор през първия триместър на бременността не са еднозначни; все пак не може да се изключи леко повишаване на риска. Макар да няма контролирани епидемиологични данни, касаещи риска при прием на АИРА, при този клас лекарства може да съществува подобен риск. Освен ако продължаването на лечението с АИРА не се смята за жизненоважно, при пациентките, които възнамеряват да забременеят, трябва да се премине към лечение с алтернативно антихипертензивно средство, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АИРА трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на АИРА през втория и третия триместър на бременността има фетотоксичен ефект (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хеперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция на АИРА след началото на втория триместър на бременността, се препоръчва ехографска оценка на бъбречната функция и състоянието на черепните кости. Кърмачета, чиито майка са приемали АИРА, трябва да са под непосредствено наблюдение за развитие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Понеже липсва информация, касаеща употребата на кандесартан по време на кърмене, приложението му не се препоръчва, и е за предпочитане лечение с алтернативни средства, които имат установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на кандесартан върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак трябва да се вземе под внимание, че понякога по време на лечението с кандесартан е възможна поява на замаяност или отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечение на артериална хипертония

Нежеланите реакции от контролираните клинични проучвания са леки и преходни. Общата честота на развитие на нежелани събития не показва зависимост от дозата или възрастта. Спирането на лечението поради развитие на нежелани реакции е сходно за кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%).

В сборния анализ на данните от клиничните проучвания при пациенти с артериална хипертония, нежеланите реакции при кандесартан цилексетил се дефинират въз основа на честота на нежелани събития при прием на кандесартан цилексетил, по-висока е честотата на наблюдаваната при прием на плацебо. По тази дефиниция най-често съобщаваните нежелани реакции са замаяване/вертиго, главоболие и инфекции на дихателните пътища.



В дадената по-долу таблица са представени нежеланите реакции от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит.

Използваните в таблиците в точка 4.8 честоти са както следва: 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 $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Дихателни 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	Замайване/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	Повишение на чернодробните ензими, отклонения в чернодробната функция и хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиедем, 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 увреждане, ключително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)

Лабораторни резултати

Като цяло кандесартан няма клинично значими ефекти върху рутинните лабораторни показатели.

Колкото до други инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавани са случаи на леко понижаване на хемоглобина. При пациенти на лечение с Кандесартан обикновено не е необходимо рутинно мониториране на лабораторните показатели. При пациенти с бъбречно увреждане обаче се препоръчва периодично мониториране на стойностите на калий и креатинин в серума.

Педиатрична популация

Безопасността на кандесартан цилексител 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 системо-органни класове, честотата на нежеланите реакции при деца е в границите чести/нечести 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 те са с по-висока честота, особено що се касае за:

- Главоболието, замайването и инфекциите на горните дихателни пътища са много чести, (т.е., $\geq 1/10$) при деца и чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) при възрастни;
- Кашлицата е много честа (т.е. $> 1/10$) при децата и много рядка ($< 1/10,000$) при възрастните;
- Обривът е чест (т.е. $\geq 1/100$ to $< 1/10$) при децата и много рядък ($< 1/10,000$) при възрастните;
- Хиперкалиемията, хипонатриемията и отклоненията в чернодробната функция са нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$) при деца и много редки ($< 1/10,000$) при възрастни.



- При децата синусовата аритмия, назофарингитът и хиперпирексията са чести (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$), а орофарингеалната болка е много честа (т.е. $\geq 1/10$) при деца, докато при възрастните няма съобщения за нито една от тези нежелани реакции. Те обаче са преходни и широко разпространени детски заболявания.

Общият профил на безопасност на кандесартан цилексетил при педиатричните пациенти не се различава значително от профила на безопасност при възрастните.

Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите реакции на кандесартан при пациенти със сърдечна недостатъчност е в съответствие с фармакологията на лекарството и здравословното състояние на пациентите. В клиничната програма CHARM, сравняваща кандесартан в дози до 32 mg (n=3 803) с плацебо (n=3 796), лечението е прекъснато поради нежелани събития при 21,0% от пациентите в групата на кандесартан цилексетил и при 16,1% от пациентите в групата на плацебо. Най-често съобщаваните нежеланите реакции са хиперкалиемия, хипотония и бъбречно увреждане.

Тези събития са по-чести при пациенти на възраст над 70 години, пациенти с диабет или такива, които са приемали други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, в частност ACE инхибитор и/или спиронолактон.

В дадената по-долу таблица са представени нежеланите реакции от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия
	Много редки	Хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Много редки	Замайване, главоболие
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	Повишение на чернодробните ензими, отклонения в чернодробната функция и хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиедем, обрив, уртикария, пруритус
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 чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)

Лабораторни резултати

Хиперкалиемия и бъбречно увреждане се развиват често при пациентите, лекувани с кандесартан по показание „сърдечна недостатъчност“. Препоръчва се периферно мониториране на креатинина и калия в серума (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 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

На базата на фармакологични съображения, основната проява на предозиране е вероятно да бъде симптоматична хипотония или замаяване. В единичните съобщения за случаи на предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на пациентите е било гладко.

Поведение

Ако се развие симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се следят жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб с повдигнати долни крайници. Ако това не е достатъчно, плазменият обем трябва да се повиши чрез вливания – например на изотоничен разтвор натриев хлорид. Ако изброените мерки не са достатъчни, могат да се приложат симпатикомиметици.

Кандесартан не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II, самостоятелно, АТС код: C09CA06

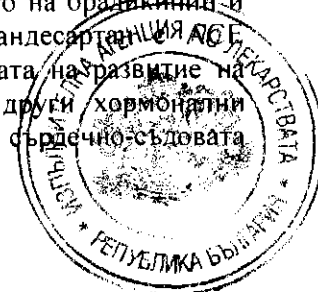
Механизъм на действие

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе роля в патофизиологията на артериалната хипертония, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения. Той също така играе роля и в патогенезата на терминалната органна хипертрофия и увреда. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконстрикция, стимулация на алдостероновата секреция, регулация на водно-солевата хомеостаза и стимулация на клетъчния растеж, се медиатират чрез рецептора от I тип (AT₁).

Фармакодинамични ефекти

Кандесартан цилексетил е предлекарство, подходящо за перорална употреба. Той се превръща бързо в активното вещество кандесартан, чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в гастро-интестиналния тракт. Кандесартан е AIIA, селективен спрямо AT₁ рецепторите, който се свързва здраво и бавно се освобождава от рецептора. Той няма агонистична активност.

Кандесартан не инхибира АСЕ, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Не оказва въздействие върху АСЕ и не потенцира действието на брадикинин и субстанция Р. В контролираните клинични проучвания, сравняващи кандесартан с ACE инхибитори, при получаващите кандесартан цилексетил пациенти честотата на развитие на кашлица е по-ниска. Кандесартан не се свързва към и не инхибира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са от значение за сърдечно-съдовата



регулация. Антагонизмът спрямо рецепторите за ангиотензин II (AT1) води до дозо-зависимо повишаване на плазмените нива на ренина, ангиотензин I и ангиотензин II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерона.

Клинична ефикасност и безопасност

Хипертония

При хипертония кандесартан предизвиква дозо-зависима продължителна редукция на артериалното налягане. Антихипертензивният ефект се дължи на понижено системно периферно съпротивление без рефлекторно повишаване на сърдечната честота. Няма данни за сериозна или прекомерна хипотония след приема на първата доза или за rebound ефект след спиране на лечението.

След приложение на еднократна доза кандесартан цилексетил началото на антихипертензивния ефект настъпва обикновено в рамките на 2 часа. При продължително лечение основният дял от понижението на артериалното налягане при прием на която и да е доза, обикновено се постига в рамките на четири седмици и се задържа при дългосрочно лечение. Според проведен мета-анализ средният допълнителен ефект на повишаването на дозата от 16 mg на 32 mg еднократно дневно е малък. Като се вземе предвид и интериндивидуалната вариабилност, при някои пациенти може да се очаква ефект, надхвърлящ средния. кандесартан цилексетил, приет еднократно дневно, осигурява ефективно и равномерно понижаване на артериалното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика, в рамките на дозовия интервал, между максималния ефект и ефекта в края на дозовия интервал. В две рандомизирани, двойно-слепи проучвания са изследвани антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лосартан при общо 1 268 пациенти с лека до умерено тежка артериална хипертония. Редукцията на артериалното налягане в края на дозовия интервал (систолично/диастолично) е с 13,1/10,5 mmHg при прием на кандесартан цилексетил 32 mg еднократно дневно и с 10,0/8,7 mmHg при прием на лосартан калий 100 mg еднократно дневно (разлика в редукцията на артериалното налягане 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Когато кандесартан цилексетил се използва заедно с хидрохлоротиазид, ефектът върху понижаването на артериалното налягане е адитивен. Потенциране на антихипертензивния ефект се наблюдава и при комбиниране на кандесартан цилексетил с амлодипин или фелодипин.

Лекарствените продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, имат по-слаб ефект при чернокожи пациенти (които обикновено са ниско ренинова популация), отколкото при не-чернокожи пациенти. Същото важи и за кандесартан. В открито проучване на клиничния опит при 5 156 пациенти с диастолична хипертония, редукцията на артериалното налягане при лечение с кандесартан е сигнификантно по-слабо изразена при чернокожи, отколкото при не-чернокожи пациенти (14,4/10,3 mmHg срещу 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Кандесартан повишава бъбречния кръвоток и/или няма ефект върху скоростта на гломерулна филтрация, или я повишава, докато бъбречната съдова резистентност и филтрационната фракция се понижават. В 3-месечно клинично проучване при пациенти с артериална хипертония и захарен диабет тип 2 с микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил намалява екскрецията на албумин в урината (съотношение албумин/креатинин, средно 30%, 95% CI 15-42%). Към момента няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресията към диабетна нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) еднократно дневно, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, са оценени в рандомизирано, клинично проучване при 4 937 пациенти в старческа възраст (70-89 години; 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерено тежка артериална хипертония, проследявани средно 3,7 години.



(Проучване върху когнитивните способности и прогноза при пациенти в старческа възраст (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly)). Пациентите са приемали кандесартан цилексетил или плацебо с добавяне при нужда на друго антихипертензивно средство. Артериалното налягане показва понижаване от 166/90 до 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 до 149/82 mmHg в контролната група. По отношение на първичната крайна точка – значими сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, не-фатален инсулт и не-фатален инфаркт на миокарда), няма статистически значима разлика. В групата на кандесартан събитията са 26,7 на 1000 пациенто-години срещу 30,0 събития на 1000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, $p=0,19$).

В две големи рандомизирани, контролирани клинични изпитвания (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Текущо изпитване на телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл, с глобална крайна точка)), VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Нефропатия при диабет при ветерани) е проучена употребата на комбинация на ACE-инхибитор с ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдово или мозъчно-съдово заболяване или със захарен диабет тип 2 с данни за увреждане на таргетните 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 резултати и смъртността, а се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остро бъбречно нарушение и/или хипотония, в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид подобните фармакодинамични свойства, тези резултати се отнасят също и за другите ACE-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

Поради това, ACE-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

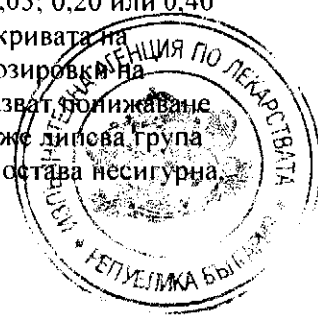
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Клинично изпитване на алискирен при диабет тип 2 със сърдечно-съдовите и бъбречните заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да тества ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE-инхибитор или ангиотензин II рецептор пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно, поради нежелани резултати. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът, са по-чести в групата с алискирен, отколкото в групата с плацебо, а нежеланите реакции и сериозните нежелани реакции от специален интерес (хиперкалиемия, хипотония и ренална дисфункция), се съобщават по-често в групата с алискирен, отколкото в групата с плацебо.

Педиатрична популация

Артериална 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 пациенти, 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 дозирувания на кандесартан цилексетил САН и диастолното артериално налягане (ДАН) показват понижаване с 6,0/5,2 до 12,0/11,1 mmHg в сравнение с изходните стойности. Все пак, понеже 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 телесно тегло < 50 kg, дозировките на кандесартан цилексетил са 2, 8 или 16 mg веднъж дневно. При деца с телесно тегло > 50 kg дозировките на кандесартан цилексетил са 4,16 или 32 mg веднъж дневно. Кандесартан в осреднена 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 редукция 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 осреднената 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% са от женски пол; средната възраст $\pm$ SD е 12,9 $\pm$ 2,6 години.

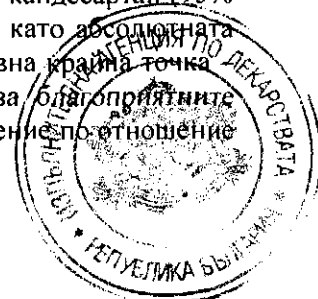
При деца на възраст от 6 до < 17 години се наблюдава тенденция за намаляване на ефекта върху артериалното налягане при чернокожите пациенти в сравнение с не-чернокожите.

Сърдечна недостатъчност

Лечението с кандесартан цилексетил намалява смъртността, намалява хоспитализациите за сърдечна недостатъчност, и подобрява симптомите при пациенти с левокамерна систолна дисфункция, което се демонстрира от програмата CHARM (Кандесартан при сърдечна недостатъчност – оценка на редукцията на смъртността и заболяемостта (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity)).

Тази плацебо-контролирана, двойно-сляпа проучвателна програма при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (XCH) функционален клас II до IV по NYHA се състои от три отделни проучвания: CHARM-Alternative ($n = 2\,028$) при пациенти с LVEF (левокамерна фракция на изтласкване) $\leq 40\%$, които не са лекувани с ACE инхибитор поради непоносимост (главно поради кашлица, 72%), CHARM-Added ($n = 2\,548$) при пациенти с LVEF $\leq 40\%$, които са лекувани с ACE инхибитор, и CHARM-Preserved ($n = 3\,023$) при пациенти с LVEF $> 40\%$. Пациентите на оптимална терапия за XCH на изходно ниво са рандомизирани да получават плацебо или кандесартан цилексетил (титриран от 4 или 8 mg еднократно дневно до 32 mg еднократно дневно или до най-високата поносима доза, средна доза 24 mg) и са проследявани средно 37,7 месеца. След 6-месечно лечение 63% от пациентите, продължаващи да приемат кандесартан цилексетил (89%), са били на таргетната доза от 32 mg.

В CHARM-Alternative съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация за XCH показва значима редукция за кандесартан в сравнение с плацебо, коефициент на риск (HR) 0,77 (95% CI: 0,67 до 0,89, $p < 0,001$). Това съответства на редукция на релативния риск 23%. Тази крайна точка се установява при 33,0% от пациентите на кандесартан (95% CI: 30,1 до 36,0) и при 40,0% от пациентите на плацебо (95% CI: 37,0 до 43,1), като абсолютната разлика е 7,0% (95% CI: 11,2 до 2,8). За цялата продължителност на проучването, броят пациенти, които е трябвало да бъдат лекувани, за да се предотврати един смъртен случай от сърдечно-съдов инцидент или хоспитализация за лечение на сърдечна недостатъчност е 14. Съставната крайна точка от смъртност, без значение на причината, или първа хоспитализация за XCH също показва значима редукция в групата на кандесартан, HR 0,80 (95% CI: 0,70 до 0,92, $p = 0,001$). Тази крайна точка се установява при 36,6% от пациентите на кандесартан (95% CI: 33,7 до 39,7) и 42,7% от пациентите на плацебо (95% CI: 39,6 до 45,8), като абсолютната разлика е 6,0% (95% CI: 10,3 до 1,8). И при двата компонента на тази съставна крайна точка смъртност и заболяемост (хоспитализация за XCH), данните говорят за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил води до подобрене по отношение на функционалния клас по NYHA ($p = 0,008$).



В CHARM-Added съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация за ХСН показва значима редукция за кандесартан в сравнение с плацебо, HR 0,85 (95% CI: 0,75 до 0,96, $p=0,011$). Това съответства на релативна редукция на риска от 15%. Тази крайна точка е установена при 37,9% от пациентите на кандесартан (95% CI: 35,2 до 40,6) и 42,3% от пациентите на плацебо (95% CI: 39,6 до 45,1), като абсолютната разлика е 4,4% (95% CI: 8,2 до 0,6). За цялата продължителност на проучването броят пациенти, които трябва да бъдат лекувани, за да се предотврати един смъртен случай от сърдечно-съдов инцидент или една хоспитализация за лечение на сърдечна недостатъчност е 23. Съставната крайна точка от смъртност, без значение на причината или първа хоспитализация за ХСН, също показва значима редукция в групата на кандесартан, HR 0,87 (95% CI: 0,78 до 0,98, $p=0,021$). Тази крайна точка е установена при 42,2% от пациентите на кандесартан (95% CI: 39,5 до 45,0) и 46,1% от пациентите на плацебо (95% CI: 43,4 до 48,9), като абсолютната разлика е 3,9% (95% CI: 7,8 до 0,1). И двата компонента на тези съставни крайни точки – смъртност и заболяемост (хоспитализации за ХСН), допринасят за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил води до подобрене по отношение на функционалния клас по NYHA ($p=0,020$).

В CHARM-Preserved не се постига статистически значима редукция по отношение на съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация за ХСН, HR 0,89 (95% CI: 0,77 до 1,03, $p=0,118$).

Смъртността, без значение на причината, не показва статистически значими различия, когато се изследва поотделно във всяко от трите проучвания CHARM. Обаче, смъртността без значение на причината, е оценена също в сборни популации – CHARM-Alternative и CHARM-Added, HR 0,88 (95% CI: 0,79 до 0,98, $p=0,018$, както и във всичките три проучвания, HR 0,91 (95% CI: 0,83 до 1,00, $p=0,055$).

Благоприятните ефекти на кандесартан показват стабилност без значение от възрастта, пола и съпътстващото лечение. Кандесартан е ефективен и при пациенти, приемащи едновременно бета-блокери и ACE инхибитори, като благоприятният ефект се постига без значение дали пациентите приемат ACE инхибитора в препоръчаната в ръководствата за лечение таргетна доза.

При пациенти с ХСН и ограничена левокамерна систолна функция (фракция на изтласкване от лява камера, LVEF $\leq 40\%$), кандесартан понижава системната съдова резистентност и белодробното капилярно налягане на вклиняване, повишава плазмената ренинова активност и концентрацията на ангиотензин II и понижава нивата на алдостерона.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение

След перорален прием кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. След прием на перорален разтвор на кандесартан цилексетил, абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40%. В сравнение със същия перорален разтвор, относителната бионаличност на таблетките е приблизително 34% с минимална вариабилност. Следователно очакваната абсолютна бионаличност на таблетките е 14%. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Плазмената концентрация на кандесартан нараства линейно с повишаване на дозата в рамките на терапевтичния интервал. Не са наблюдавани различия във фармакокинетиката на кандесартан в зависимост от пола. Площта под кривата плазмена концентрация – време (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от приема на храна.

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

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от приема на храна.



Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан се елиминира предимно непроменен с урината и жлъчния сок, като само в малка степен се елиминира чрез чернодробна трансформация (CYP2C9). От наличните проучвания за взаимодействия няма данни за ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данните не се очаква *in vivo* да настъпи взаимодействие с лекарства, чието метаболизиране зависи от изоензимите на цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. При многократен прием не кумулира.

Тоталният плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, при бъбречен клирънс около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминиране на кандесартан се осъществява както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция. След перорален прием на маркиран с ¹⁴C кандесартан цилексетил, с урината се екскретира приблизително 26% от приетата доза като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато във фецеса се откриват приблизително 56% от дозата като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

Фармакокинетика в специални популации

В сравнение с млади хора, при пациенти в старческа възраст (над 65 години) C_{max} и AUC се повишават съответно с приблизително 50% и 80%. Обаче след приложена доза Кандесартан повлияването на артериалното налягане и развитието на нежелани реакции са сходни при млади пациенти и такива в старческа възраст (вж. точка 4.2).

В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, при многократен прием от пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане, C_{max} и AUC на кандесартан се повишават съответно с приблизително 50% и 70%, но t_{1/2} не се повлиява. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са съответно приблизително 50% и 110%. При пациенти с тежко бъбречно увреждане терминалният t_{1/2} приблизително се удвоява. AUC на кандесартан при пациенти на хемодиализа е сходна с тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

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 80% в другото проучване (вж. точка 4.2). Липсва 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 или 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 години 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

При клинично приложими дози няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на таргетните органи. В предклиничните проучвания за безопасност, кандесартан във високи дози оказва влияние върху бъбреците и върху еритроцитните показатели при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква понижаване на еритроцитните показатели (брой на еритроцитите, хемоглобин, хематокрит). Кандесартан индуцира ефекти върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дилатация, базофилно оцветяване на тубулите; повишаване на плазмените концентрации на урея и креатинин), които може да са в следствие на хипотензивния му ефект, водещ до промяна на бъбречната перфузия. В допълнение кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юктагломерулните клетки. Смята се, че тези промени се дължат на фармакологичното действие на кандесартан. Изглежда, че при хора, при терапевтични дози кандесартан, хиперплазията/хипертрофията на юктагломерулните клетки не е клинично значима.

В предклиничните проучвания при нормотензивни новородени и млади плъхове, кандесартан е показал редукия на телесното тегло и на теглото на сърцето. Както при възрастните животни, тези ефекти се смятат за резултат от фармакологичното действие на кандесартан. При най-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 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.

В късните срокове на бременността е наблюдавана фетална токсичност (вж. точка 4.6). Данните от *in vitro* и *in vivo* проучванията за мутагенност показват, че в условията на клиничното приложение кандесартан няма мутагенна или кластогенна активност. Няма данни за карциногенност.

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 лекарства, 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 кандесартан (вж. точка 4.3).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Кармелоза калций
Магнезиев алуминометасиликат (тип IA)
Жълт железен оксид (E172)
Пропиленгликол
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVdC – Алуминиеви блистери, опаковани в картонена кутия от 28 или 30 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД
бул. „Пейо К. Яворов” № 44 ет.1
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №20160350

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

Дата на първо разрешаване: 09 ноември 2016

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2021

