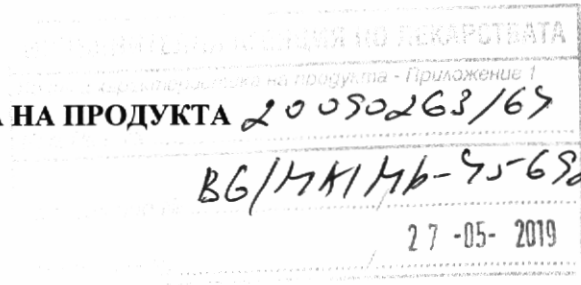


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20090263/69



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандекард 16 mg таблетки
Кандекард 32 mg таблетки

Candecard 16 mg tablets
Candecard 32 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 132,18 mg лактоза (като монохидрат) и до 0,006 mg (0,0003 mmol) натрий.

Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*)

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 264,35 mg лактоза (като монохидрат) и до 0,012 mg (0,0005 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

16 mg таблетки:

Розова, шарена, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с гравирани надпис „16” от едната страна и делителна черта от другата страна.

32 mg таблетки:

Розова, шарена, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с гравирани надпис „32” от едната страна и делителна черта от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кандекард е показан за:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни
- Лечение на хипертония при деца и юноши на възраст от 6 до под 18 години
- Лечение на възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и увредена систолна функция на лявата камера (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$) при непоносимост към инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) или като допълнение към лечението с АСЕ инхибитори при пациенти със симптоматична



сърдечна недостатъчност, въпреки оптималната терапия, когато има непоносимост към антагонисти на минералкортикоидните рецептори (вижте точка 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза от Кандекард е 8 mg веднъж дневно. Основният антихипертензивен ефект се постига в рамките на 4 седмици. При някои пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде увеличена до 16 mg веднъж дневно и до не повече от 32 mg веднъж дневно. Лечението трябва да бъде коригирано според повлияването на кръвното налягане.

Кандекард може да се прилага с други антихипертензивни лекарства (вижте точка 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Доказано е, че добавянето на хидрохлоротиазид има адитивен ефект при различни дози на Кандекард.

Старческа възраст

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

Пациенти с намален вътресъдов обем

Може да се обмисли приложение на начална доза от 4 mg при пациенти с риск от хипотония, например пациенти, при които има вероятност обемът да е намален (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Началната доза при пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти на хемодиализа, е 4 mg. Дозата трябва да се титрира според степента на повлияване. Опитът при пациенти с много тежко или бъбречно увреждане в терминален стадий (креатининов клирънс 15 ml/min) е ограничен. (вж. точка 4.4)

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва първоначална доза от 4 mg веднъж дневно. Дозата трябва да се коригира според степента на повлияване. Кандекард е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. точки 4.3 и 5.2).

Чернокожи пациенти

Антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти. Поради това, при чернокожи в сравнение с нечернокожи пациенти може по-често да е необходимо повишаване на дозата на Кандекард и да се прилага комбинирана терапия с цел контролиране на кръвното налягане (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

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

Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно.

- Пациенти с тегло под 50 kg: При пациентите без адекватен контрол на артериалното налягане дозата може да бъде повишена до не повече от 8 mg веднъж дневно.
- Пациенти с тегло \geq 50 kg: При пациентите без адекватен контрол на артериалното налягане дозата може да бъде повишена до 8 mg веднъж дневно, след което до 16 mg веднъж дневно, при необходимост (вж. точка 5.1).

Дози над 32 mg не се проучвани при педиатрични пациенти.

По-голямата част от антихипертензивния ефект се получава в рамките на 4 седмици.



При деца с възможен намален вътресъдов обем (напр. след лечение с диуретици, по-специално, при пациенти с нарушена бъбречна функция) лечението с Кандекард трябва да започне под стриктно лекарско наблюдение и следва да се има предвид по-ниска начална доза от общата начална доза (вж. точка 4.4).

Не са провеждани проучвания на кандесартан при деца със скорост на гломерулна филтрация под 30 ml/min/1,73 m² (вж. точка 4.4).

Чернокожи педиатрични пациенти

Антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слабо изявен при чернокожи пациенти отколкото при другите пациенти (вж. точка 5.1).

Деца на възраст под 1 година и до 6 години

- Не са установени безопасността и ефикасността при деца на възраст от 1 до под 6 години. Наличните данни са описани в точка 5.1, но не могат да се направят препоръки относно дозировката.
- Употребата на Кандекард е противопоказана при деца на възраст под 1 година (вж. точка 4.3).

Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчителна начална доза Кандекард е 4 mg веднъж дневно. Повишаването на дозата до прицелната доза от 32 mg веднъж дневно (максимална доза) или до най-високата поносима доза се извършва чрез удвояване на дозата на интервали от най-малко 2 седмици (вж. точка 4.4). Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция, включително и проследяването на серумния креатинин и калий.

Кандекард може да се прилага заедно с други видове лечение за сърдечна недостатъчност, включително АСЕ-инхибитори, бета-блокери, диуретици и дигиталис или комбинация от тези лекарствени продукти. Кандекард може да бъде прилаган съвместно с АСЕ-инхибитори при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, въпреки оптималната стандартна терапия, когато е налице непоносимост към антагонистите на минералкортикоидните рецептори. Комбинацията от АСЕ-инхибитори, калий-съхраняващи диуретици и Кандекард не се препоръчва и трябва да се обсъжда само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Специални групи пациенти

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Кандекард при деца на възраст между раждането и 18 години не са установени при лечението на хипертония и сърдечна недостатъчност. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Кандекард трябва да се приема веднъж дневно с или без храна.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към кандесартан цилексетил 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.
- Едновременното приложение на Кандекард с алискирен-съдържащи продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вижте точки 4.5 и 5.1).
- Деца на възраст под 1 година (вж. точка 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

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

Когато Кандекард се прилага при пациенти с хипертония, които имат бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на стойностите на серумния калий и креатинина. Има ограничен опит при пациенти с много тежко бъбречно увреждане или бъбречно увреждане в терминален стадий (креатининов клирънс <15 ml/min). При тези пациенти дозата на Кандекард трябва внимателно да се титрира, като стриктно се следи кръвното налягане.

Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодично изследване на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст -75 години или по-възрастни, и при пациенти с увредена бъбречна функция.

По време на титриране на дозата на Кандекард, се препоръчва проследяване на серумния креатинин и калия. Клиничните изпитвания при сърдечна недостатъчност не са включвали пациенти със серумен креатинин >265 µmol/l (>3 mg/dl).

Комбинирана терапия с АСЕ-инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено хипотония, хиперкалиемия или понижена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) може да се повиши, когато Кандекард се прилага в комбинация с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.8). Тройна комбинация от АСЕ инхибитор, антагонист на минералкортикоидните рецептори и кандесартан също не е препоръчителна. Нужно е наблюдение от специалист при употреба на такива комбинации и често, непосредствено 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.

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

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 (вижте 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, непосредствено мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и АРБ не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хемодиализа



По време на диализа кръвното налягане може да бъде особено чувствително към блокада на АТ1-рецепторите, поради намален плазмен обем и активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Следователно, дозата на Кандекард трябва да се титрира внимателно, като стриктно се проследява кръвното налягане на пациентите на хемодиализа.

Стеноза на бъбречната артерия

Лекарствени продукти, които влияят на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА), може да повишат кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията към единствен бъбрек. Подобен ефект може да се очаква при антагонистите на ангиотензин II рецепторите.

Бъбречна трансплантация

Има ограничен клиничен опит по отношение на приложението на Кандекард при пациенти, преминали наскоро направена бъбречна трансплантация.

Хипотония

По време на лечението с Кандекард при пациенти със сърдечна недостатъчност може да възникне хипотония. Това може да се случи също и при пациенти с хипертония, при които има намаление на вътресъдовия обем, като например пациенти, приемащи високи дози диуретици. При започване на лечението трябва да се внимава и трябва да се направи опит за коригиране на хиповолемията.

Анестезия и оперативно лечение

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

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

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

Първичен хипералдостеронизъм

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

Хиперкалиемия

Едновременното приложение на Кандекард с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които могат да повишат стойностите на калия (напр. хепарин, ко-тримоксазол известен още като триметоприм/сулфаметоксазол), може да доведе до повишаване на серумния калий при пациенти с хипертония. Мониторинг на калия трябва да се предприеме при необходимост.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с Кандекард, може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий. Комбинирането на АСЕ-инхибитор, калий-съхраняващ диуретик и Кандекард не се препоръчва и трябва да се обсъди само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове.

Общи



При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-адлостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които влияят на тази система, се свързва с остра хипотония, азотемия, олигурия или, рядко, с остра бъбречна недостатъчност. Вероятността за възникване на подобни ефекти не може да се изключи при лечение с АПРА. Както при всяко друго антихипертензивно средство, прекомерното намаление на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично мозъчно-съдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Антихипертензивният ефект на кандесартан може да бъде усилен от други лекарствени продукти, притежаващи свойства за понижаване на артериалното налягане, независимо дали са предписани за антихипертензивно лечение или по други показания.

Бременност

Не трябва да се започва употребата на ангиотензин II антагонисти (АПРА) по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин II антагонисти не се смята за особено важна, при пациентките, които планират да забременеят трябва да се направи промяна в терапията, като се назначи алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва незабавно да се спре и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

При пациентки с менструация трябва редовно да се оценява възможността за забременяване. Трябва да се предостави съответната информация и/или да се предприемат съответните действия, за да се неутрализира рискът от експозиция на действието на лекарството по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

Употреба при педиатрични пациенти, включително с бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания на кандесартан при деца със скорост на гломерулна филтрация под 30 ml/min/1,73 m² (вж. точка 4.2).

При деца с възможен намален вътресъдов обем (напр. след лечение с диуретици, по-специално, при пациенти с нарушена бъбречна функция) лечението с Кандекард трябва да започне под стриктно лекарско наблюдение и следва да се има предвид начална доза, по-ниска от общата начална доза (вж. точка 4.2).

Специални предупреждения, относно помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени нарушения, като непоносимост към галактоза, обща лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Съединения, които са били изследвани в клинични фармакокинетични проучвания включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол / левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с тези лекарствени продукти.

Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти (напр. хепарин) могат да повлияят



нивата на калий. Мониторинг на калия трябва да се предприеме при необходимост (вж. точка 4.4).

Двойна блокада на RAAS с AIIRA, ACE-инхибитори или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на RAAS чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, APB 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 RAAS (вижте точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Има съобщения за обратимо повишаване серумните концентрации на литий и токсичността при едновременно приложение на литий с ACE инхибитори. Подобен ефект може да възникне при приложение на антагонисти на ангиотензин II рецепторите (AIIRA). Използването на кандесартан с литий не се препоръчва. Ако тази комбинация е необходима, се препоръчва внимателно наблюдаване на серумните нива на литий.

Когато ангиотензин II антагонисти (AIIRA) се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина > 3g/ден) и неселективни нестероидни противовъзпалителни средства), може да се получи отслабване на антихипертензивния ефект.

Както при ACE инхибиторите, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти (AIIRA) и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до увеличен риск от влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност и увеличаване на серумния калий, особено при пациенти с влошена от преди това бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да се хидратират достатъчно и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започването на едновременна терапия и периодично след това.

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRA) не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II антагонисти (AIIRA) е противопоказна през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4)

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са довели до заключение; въпреки това, не може да се изключи леко увеличение на риска. Макар че няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II рецепторните инхибитори (AIIRA), при този клас лекарствени продукти може да съществува подобен риск. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин рецепторни блокери (AIIRA) се смята за особено важна, при пациентките, които планират да забременеят, трябва да се направи промяна в терапията, като се назначи алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II антагонисти (AIIRA) трябва незабавно да се спре и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на ангиотензин II антагонисти (AIIRA) през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хората (намалена бъбречна



функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията на ангиотензин II антагонисти е започнала от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Деца, чиито майки са приемали ангиотензин II антагонисти, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма информация за употребата на Кандекард по време на кърмене, Кандекард не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установени профили на безопасност, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания за влиянието на кандесартан върху способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това, трябва да се има предвид, че по време на лечението с Кандекард понякога могат да възникнат замайване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

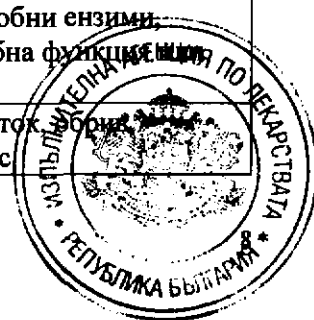
Лечение на хипертония

При контролирани клинични изпитвания нежеланите лекарствени реакции са били леки и преходни. Общата честота на нежеланите лекарствени реакции не показва връзка с дозата или възрастта. Броят на случаите на прекъсване на лечението поради нежелани лекарствени реакции е подобен при кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%).

При обобщен анализ на данните от клинични изпитвания при хипертензивни пациенти нежеланите лекарствени реакции с кандесартан цилексетил са дефинирани въз основа на честота на нежеланите лекарствени реакции при кандесартан цилексетил най-малко с 1% по-висока от честотата, наблюдавана при плацебо.

В таблицата по-долу са представени нежеланите реакции от клинични проучвания и през постмаркетинговия период. Според честотата нежеланите реакции в точка 4.8 се разделят на: 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-органни класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
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	Гадене
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, увредена чернодробна функция, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангионевротичен оток, 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, включително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)

Лабораторни изследвания

По принцип не е установено клинично значимо повлияване на рутинните лабораторни показатели от кандесартан цилексетил. Както при другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавано е слабо понижение на хемоглобина. Обикновено не е необходимо рутинно проследяване на лабораторните показатели при пациенти, които приемат Кандекард. При пациенти с бъбречно увреждане, обаче, се препоръчва периодично проследяване на стойностите на серумния калий и креатинина.

Педиатрична популация

Безопасността на кандесартан цилексетил е наблюдавана при 255 деца и юноши с хипертония, на възраст от 6 до под 18 години, по време на 4-седмични клинично изпитване на ефикасността и 1-годишно отворено проучване (вж. точка 5.1). При почти всички системо-органични класове честотата на нежеланите реакции при деца са в рамките на категориите „чести“ и „нечести“. Докато естеството и степента на тежест на нежеланите реакции са сходни с тези при възрастните (вж. таблицата по-горе), честотата на всички нежелани реакции са по-високи при децата и юношите, по-конкретно:

- Главоболие, замаяност и инфекции на горните дихателни пътища са „много чести“ реакции (т.е. $\geq 1/10$) при децата и „чести“ ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при възрастните
- Кашлица е „много честа“ реакция (т.е. $\geq 1/10$) при децата и „много рядка“ ($< 1/10\ 000$) при възрастните
- Обрив е „честа“ реакция (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при децата и „много рядка“ ($< 1/10\ 000$) при възрастните
- Хиперкалиемия, хипонатриемия и отклонения в чернодробните показатели са „нечести“ реакции ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) при децата и „много редки“ ($< 1/10\ 000$) при възрастните
- Синусова аритмия, назофарингит, пирексия са „чести“ реакции (т.е. $\geq 1/100$ до $1/10$), а орофарингеалната болка е „много честа“ реакция (т.е. $\geq 1/10$) при децата, но никоя от тях не е съобщавана при възрастните пациенти. Тези заболявания обаче са временни и широко разпространени сред децата.

Като цяло профилът на безопасност на кандесартан цилексетил при педиатричните пациенти не се различава значително от този при възрастните пациенти.

Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите лекарствени реакции на кандесартан цилексетил при пациенти със сърдечна недостатъчност съответства на фармакологичните свойства на лекарствения продукт и на здравословното състояние на пациентите. В клиничната програма CHARM, сравняваща кандесартан цилексетил в дози до 32 mg (n = 3 803) с плацебо (n = 3 796), 21,0% от пациентите в групата с кандесартан цилексетил и 16,1% от групата с плацебо са преустановили лечението поради нежелани лекарствени реакции. Най-често наблюдаваните нежелани реакции са хиперкалиемия, хипотония и бъбречно увреждане. Тези събития са по-чести при пациенти над 70-годишна възраст, диабетици или пациенти, получаващи други лекарствени продукти, които засягат ренин-ангиотензин-алдостероновата система, и по-конкретно, ACE инхибитори или спиронолактон.

В таблицата по-долу са представени нежеланите реакции от клинични проучвания и през постмаркетинговия период.



Системо-органи класове	Честота	Нежелани лекарствени 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
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангioneвротичен оток, 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 изследвания:

Хиперкалиемия и бъбречно увреждане са чести при пациенти, лекувани с Кандекард по показанието сърдечна недостатъчност. Препоръчва се периодично проследяване на серумния креатинин и калий (вж.точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

Ако се появи симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се проследяват жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазменният обем чрез инфузия, например на изотоничен физиологичен разтвор. Може да се приложат симптоматични лекарствени продукти, ако гореспоменатите мерки не са достатъчни. Кандесартан цилексетил не се отстранява чрез хемодиализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотенин, Антагонисти на ангиотензин II, самостоятелно

АТС код C09CA06.

Механизъм на действие

Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения. Той играе важна роля и в патогенезата на органната хипертрофия и увреждане. Основните 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 тип I (AT1).

Кандесартан цилексетил е прекурсор, подходящ за перорално приложение. Чрез естерна хидролиза по време на абсорбцията от стомашно-чревния тракт той бързо се превръща в активното вещество кандесартан.

Кандесартан е антагонист на ангиотензин II рецепторите (AIIRA), селективен за AT1 рецепторите, който се свързва здраво с рецептора и се дисоциира бавно. Той няма агонистично действие.

Фармакодинамични ефекти

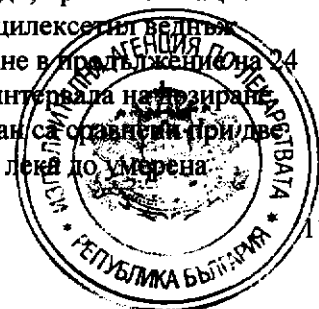
Кандесартан не инхибира ACE (ангиотензин-конвертиращия ензим), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Няма ефект върху ACE и не потенцира брадикинина или субстанция P. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан цилексетил с ACE инхибитори, честотата на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

Клинична ефикасност и безопасност

Хипертония

При хипертония кандесартан причинява дозозависимо, продължително намаление на артериалното налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намаленото системно периферно съпротивление, без рефлекторно увеличаване на сърдечната честота. Няма признаци за сериозна или прекомерна хипотония след първата доза или синдром на отнемане (rebound ефект) след преустановяване на лечението.

След прилагане на еднократна доза на кандесартан цилексетил, началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва в рамките на 2 часа. При продължително лечение, максимално намаляване на кръвното налягане при каквато и да е доза обикновено се постига в рамките на четири седмици и се поддържа по време на продължително лечение. Според мета-анализ, средният допълнителен ефект от увеличаване на дозата от 16 mg на 32 mg веднъж дневно е малък. Като се има предвид вариабилността между отделните индивиди, при някои пациенти може да се очаква ефект над средния. Приложението на кандесартан цилексетил веднъж дневно осигурява ефективно и плавно намаляване на кръвното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика между максималния и минималния ефект през интервала на дозиране. Антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лосартан са сравними при двата рандомизирани, двойно-слепи изпитвания при общо 1 268 пациенти с лека до умерена



хипертония. Минималното намаляване на кръвното налягане (систолично/диастолично) е 13,1/10,5 mm Hg при кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и 10,0 /8,7 mm Hg при лосартан калий 100 mg веднъж дневно (разлика в намаляването на кръвното налягане 3,1/1,8 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Когато кандесартан цилексетил се прилага заедно с хидрохлоротиазид, намаляването на артериалното налягане е адитивно. Повишен антихипертензивен ефект е наблюдаван също и когато кандесартан цилексетил се комбинира с амлодипин или фелодипин.

Лекарствените продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, имат по-слабо изразен антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (тази популация обикновено е с ниско ниво на ренин) в сравнение с нечернокожи пациенти. Това се отнася също и за кандесартан. При открито клинично изпитване, при което са участвали 5 156 пациенти с диастолична хипертония, намаляването на кръвното налягане по време на лечение с кандесартан е значимо по-малко при чернокожи в сравнение с нечернокожи пациенти (14,4/10,3 mm Hg спрямо 19,0/12,7 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Кандесартан увеличава бъбречния кръвоток и или не влияе, или увеличава скоростта на гломерулна филтрация, като бъбречното съдово съпротивление и филтрационната фракция се намаляват. При 3-месечно клинично изпитване, в което са участвали пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил е намалило екскрецията на албумин с урината (съотношение албумин/креатинин средно 30%, 95% доверителен интервал (CI) 15-42%). Понастоящем няма данни за влиянието на кандесартан цилексетил върху прогресирането на диабетната нефропатия.

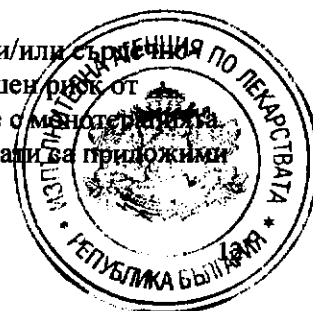
Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценени при рандомизирано клинично изпитване, в което са участвали 4 937 пациенти в старческа възраст (на възраст 70-89 години; 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерена хипертония, проследявани средно 3,7 години (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Пациентите са приемали кандесартан цилексетил или плацебо с добавяне на друго антихипертензивно лечение според нуждите. Кръвното налягане е намалено от 166/90 на 145/80 mm Hg в групата с кандесартан цилексетил и от 167/90 на 149/82 mm Hg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка, големите сърдечно-съдови инциденти (сърдечно-съдова смъртност, нелетален инсулт и нелетален инфаркт на миокарда). Наблюдавани са 26,7 събития на 1 000 пациенто-години в групата с кандесартан спрямо 30,0 събития на 1 000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, $p = 0,19$).

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

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

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

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



АСЕ инхибитори и АРБ следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия (вж. точка 4.4).

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 АРБ 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.

Педиатрична популация

Антихипертензивните ефекти на кандесартан са проучвани при деца на възраст от 1 до под 6 години и от 6 до под 17 години с хипертония, в две рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови, 4-седмични изпитвания с различни дози.

При децата на възраст от 1 до под 6 години 93 пациенти, 74% от които с бъбречно увреждане, са рандомизирани за перорален прием на кандесартан цилексетил суспензия в доза от 0,05, 0,20 или 0,40 mg/kg веднъж дневно.

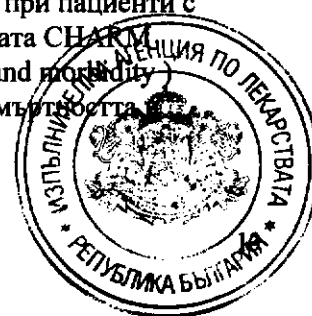
Първичният метод за анализ е промяната в систоличното артериално налягане (САН) като функция на дозата. САН и диастоличното артериално налягане (ДАН) са се понижили с 6,0/5,2 до 12,0 /11,1 mmHg спрямо изходните стойности при трите дози на кандесартан цилексетил. Поради липсата на група с плацебо, обаче, действителният размер на ефекта върху артериалното налягане остава неизвестен, което затруднява формулирането на окончателна оценка относно съотношението полза-риск при тази възрастова група.

При децата на възраст от 6 до под 17 години 240 пациенти са рандомизирани за прием на плацебо или на ниска, средна или висока доза от кандесартан цилексетил в съотношение 1:2:2:2. При децата с тегло под 50 kg дозата на кандесартан цилексетил е била 2, 8 или 16 mg веднъж дневно. При децата с тегло над 50 mg дозата от кандесартан цилексетил е била 4, 16 или 32 mg веднъж дневно. При сборен анализ на дозите кандесартан е понижил САН, измерено в седнало положение, с 10,22 mmHg ($P < 0,0001$), а ДАН, измерено в седнало положение ($P = 0,0029$) - с 6,56 mmHg спрямо изходните стойности. В групата с плацебо също е отчетено понижение от 3,667 mmHg при САН в седнало положение ($p = 0,0074$) и 1,80 mmHg ДАН в седнало положение ($p = 0,992$) спрямо изходните стойности. Независимо от големия плацебо ефект, при всички отделни дози (и всички сборни дози) кандесартан е значително по-ефективен от плацебо. Максимално повлияване по отношение понижение на кръвното налягане при деца с тегло под и над 50 kg е постигнато съответно при дози 8 mg и 16 mg, като след тази точка ефектът остава без промяна.

От всички включени участници, 47% са чернокожи, а 29% са от женски пол; при средна възраст (\pm стандартно отклонение) $12,9 \pm 2,6$ години. При децата на възраст от 6 до под 17 години е наблюдавана тенденция за по-слаб ефект върху кръвното налягане при чернокожите пациенти в сравнение с другите пациенти.

Сърдечна недостатъчност

Лечението с кандесартан цилексетил намалява смъртността, намалява случаите на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност и подобрява симптомите при пациенти с левокамерна систолна дисфункция, както показват резултатите от програмата SHARON (Candesartan cilexetil in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) (Кандесартан при сърдечна недостатъчност – оценка на намаляването на смъртността и заболяемостта).



Тази програма за плацебо-контролирани, двойно-слепи клинични изпитвания при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) с II до IV функционален клас по NYHA се състои от три отделни изпитвания: SHARM-Alternative (n = 2 028) при пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) 40%, нелекувани с АСЕ инхибитор поради непоносимост (предимно дължаща се на кашлица, 72%), SHARM-Added (n = 2548) при пациенти с ЛКФИ 40%, лекувани с АСЕ инхибитор, и SHARM-Preserved (n = 3023) при пациенти с ЛКФИ >40%. Пациентите с оптимална терапия на ХСН при изходното ниво са рандомизирани (разпределени на случаен принцип) в група с плацебо или кандесартан цилексетил (с постепенно повишение на дозата от 4 mg или 8 mg веднъж дневно до 32 mg веднъж дневно или до най-високата поносима доза, средна доза от 24 mg) и са проследявани в продължение на средно 37,7 месеца. След 6-месечно лечение 63% от пациентите, все още приемащи кандесартан цилексетил (89%), са достигнали прицелната доза от 32 mg.

При SHARM-Alternative, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е значимо намалена при кандесартан в сравнение с плацебо, рисков коефициент (HR) 0,77 (95% CI 0,67-0,89, p<0,001). Това съответства на намаление на относителния риск с 23% от пациентите на кандесартан 33,0% (95% CI: 30,1 до 36,0) и от пациентите на плацебо 40,0% (95% CI: 37,0 до 43,1), които са имали тази крайна точка, при абсолютната разлика от 7,0% (95% CI: 11.02-02.08). Четиринадесет пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на пациент от сърдечно-съдово събитие или хоспитализирането му за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност по всякакви причини или първа хоспитализация поради ХСН е също значимо намалена при кандесартан HR 0,80 (95% CI 0,70-0,92, p=0,001). От пациентите на кандесартан 36,6% (95%CI: 33,7 до 39,7) и от пациентите на плацебо 42,7% (95%CI: 39,6 до 45,8), които са имали тази крайна точка, при абсолютната разлика 6,0% (95%CI: 10,3 до 1,8).

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

В SHARM-Added, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е значимо намалена при кандесартан цилексетил в сравнение с плацебо, HR 0,85 (95% CI 0,75-0,96, p=0,011). Това съответства на намаляване на относителния риск с 15% от пациентите на кандесартан 37,9% (95%CI: 35,2 до 40,6) и от пациентите на плацебо 42,3% (95%CI: 39,6 до 45,1), които са имали тази крайна точка, при абсолютната разлика от 4,4% (95%CI: 8,2 до 0,6). Двадесет и трима пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на пациент от сърдечно-съдово събитие или хоспитализирането му за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност поради всякаква причина или първа хоспитализация поради ХСН е също значимо намалена при кандесартан цилексетил, HR 0,87 (95% CI 0,78-0,98, p = 0,021). От пациентите на кандесартан 42,2% (95%CI: 39,5 до 45,0) и от пациентите на плацебо 46,1% (95%CI: 43,4 до 48,9), които са имали тази крайна точка, абсолютната разлика 3,9% (95%CI: 7,8 до 0,1). И двете компоненти на тези съставни крайни точки — смъртността и заболяемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятните ефекти на кандесартан цилексетил. Лечението с кандесартан цилексетил е довело до подобряване на функционалния клас по NYHA (p = 0,020).

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

Смъртността поради всякакви причини не е статистически значима при изследване по отделно при всяко от трите изпитвания SHARM. Смъртността поради всякакви причини обаче,



изследвана и при обобщените данни от популациите, CHARM-Alternative и CHARM-Added, HR 0,88 (95% CI 0,79 до 0,98, $p=0,018$) и при трите изпитвания, HR 0,91 (95% CI 0,83-1,00, $p=0,055$).

Благоприятните ефекти на кандесартан са сходни, независимо от възрастта, пола и съпътстващото медикаментозно лечение. Кандесартан е ефективен и при пациенти, приемащи едновременно бета-блокери и АСЕ инхибитори, и има полза, независимо дали пациентите са приемали АСЕ инхибитори в прицелната доза, препоръчвана от указанията за лечение.

При пациентите с ХСН и потисната систолна функция на лявата камера (левокамерна фракция на изтласкване, ЛКФИ $\leq 40\%$), кандесартан намалява системното съдово съпротивление и налягането в крайните белодробни капилляри, повишава активността на плазмения ренин и концентрацията на ангиотензин II и намалява стойностите на алдостерона.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След перорално приложение кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40% след приложение на разтвор за перорално приложение на кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на таблетната форма в сравнение със същия разтвор за перорално приложение е приблизително 34% с много малка вариабилност. Следователно изчислената абсолютна бионаличност на таблетката е 14%. Средната максимална серумна концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Серумните концентрации на кандесартан нарастват линейно с увеличаване на дозите в терапевтичните дозови граници. Не са наблюдавани междуполови различия във фармакокинетиката на кандесартан. Площта под кривата серумна концентрация/ време (AUC) на кандесартан не се влияе значимо от храна. Кандесартан се свързва с плазмените протеини във висока степен (над 99%). Видимият обем на разпределение на кандесартан е 0,1 l/kg.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храна.

Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан се елиминира предимно в непроменена форма с урината и жлъчката и само в малка степен се елиминира чрез чернодробен метаболизъм (CYP2C9). Съществуващите проучвания на взаимодействията не показват влияние върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данни не се очаква да се проявят взаимодействия *in vivo* с лекарствени продукти, чийто метаболизъм е зависим от цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният елиминационен полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма кумулиране след многократно приложение.

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

Фармакокинетика при специални популации

При лица в старческа възраст (над 65 години) C_{max} и AUC на кандесартан се увеличават приблизително с 50% и 80% съответно в сравнение с млади индивиди. Повлияването на кръвното налягане и честотата на нежеланите лекарствени реакции обаче са



подобни след определена доза Кандекард при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане C_{max} и AUC на кандесартан се повишават при многократно приложение съответно с приблизително 50% и 70%, но $t_{1/2}$ не се променя в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответстващите промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са приблизително 50% и 110%, съответно. Терминалното $t_{1/2}$ на кандесартан приблизително се удвоява при пациенти с тежко бъбречно увреждане. AUC на кандесартан при пациенти на хемодиализа е подобна на тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

В две проучвания, включващи пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, се наблюдава повишение на средната AUC на кандесартан с приблизително 20% в едното проучване и 80% в другото проучване (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на кандесартан са проучвани при деца на възраст от 1 до под 6 години и от 6 до под 17 години с хипертония, в две ФК изпитвания с единични дози.

В групата на възраст от 1 до под 6 години 10 деца с тегло от 10 до под 25 kg са приемали единична доза 0,2 mg/kg от перорална суспензия. Не е наблюдавана взаимовръзка между C_{max} и AUC с възрастта и теглото.

Не са събрани данни относно елиминирането, поради което не е известно дали има взаимовръзка между елиминирането и теглото/възрастта при тази популация.

В групата на възраст от 6 до под 17 години 22 деца са приемали единична доза от 16 mg таблетки. Не е установена взаимовръзка между C_{max} и AUC с възрастта. Изглежда, обаче, че теглото значително корелира с C_{max} ($p=0,012$) и AUC ($p=0,011$). Не са събрани данни относно елиминирането, поради което не е известно дали има взаимовръзка между елиминирането и теглото/възрастта при тази популация.

При децата на възраст под 6 години експозицията е сходна с тази при възрастни пациенти, приели същата доза.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на прицелните органи при клинично приложими дози. При предклинични изпитвания за безопасност кандесартан е оказал въздействие върху бъбреците и стойностите на червените кръвни клетки след приложение във високи дози при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква намаление на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Въздействието върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дистензия, базофилни тубули; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) са предизвикани от кандесартан, което може да е резултат от хипотензивния ефект, водещ до промени на бъбречната перфузия. Освен това, кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на кандесартан. При терапевтични дози кандесартан при хора хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки изглежда няма никакво значение.



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

В предклинични проучвания при нормотензивни новородени и млади плъхове кандесартан е довел до понижение на телесното тегло и теглото на сърцето. Както и при възрастните индивиди, счита се, че тези ефекти се дължат на фармакологичното действие на кандесартан. При най-ниската доза от 10 mg/kg експозицията на кандесартан е била между 12 и 78 пъти над нивата, установени при деца на възраст от 1 до под 6 години, приемали кандесартан цилексетил в доза от 0,2 mg/kg, и от 7 до 54 пъти над експозицията, наблюдавана при деца на възраст от 6 до под 17 години, приемали кандесартан цилексетил в доза от 16 mg. Тъй като в тези проучвания не е имало ниво без наблюдавани ефекти, границата на безопасност по отношение ефектите върху теглото на сърцето и клиничното значение на тези находки са неизвестни.

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

Няма данни за канцерогенност.

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система играе съществена роля при вътреутробното развитие на бъбречната система. Доказано е, че блокадата на ренин-ангиотензин-алдостероновата система води до патологично развитие на бъбреците при много млади мишки. Приложението на лекарствени продукти, които оказват пряко действие върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да промени нормалното бъбречно развитие. Поради това децата на възраст под 1 година не трябва да приемат Кандекард (вж. точка 4.3).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Повидон К30
Карагенан
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Железен оксид, червен (E172) (само за таблетките от 8, 16 и 32 mg)
Титанов диоксид (E171) (само за таблетките от 8, 16 и 32 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност след първо отваряне на бутилката:
HDPE бутилки: 3 месеца

Условия на съхранение след първо отваряне на бутилката:
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Кандекард 16 mg таблетки

Al/Al блистер: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 таблетки

Al/Al перфориран блистер с еднократни дози: 50 x 1 таблетки

Al/Al Блистер с десикант: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 таблетки

Al/Al перфориран блистер с еднократни дози с десикант: 50 x 1 таблетки

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачка от полипропилен (PP) и силикагел като десикант: 30, 100, 120, 500 таблетки

Кандекард 32 mg таблетки

Al/Al блистер: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 таблетки

Al/Al Блистер с десикант: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 таблетки

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачка от полипропилен (PP) и силикагел като десикант: 30, 100, 500 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovškova 57, 1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

16 mg 20090263

32 mg 20090264

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

Дата на първо разрешаване: 03/06/2009

Дата на последно подновяване: 08/04/2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2018

