

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандесартан Екофарм 8 mg таблетки
Candesartan Ecopharm 8 mg tablets

Кандесартан Екофарм 16 mg таблетки
Candesartan Ecopharm 16 mg tablets

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20140374/75
Разрешение №	
BG/ML/MP -	63897-8 / 07-11-2023
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Кандесартан Екофарм съдържа 8 mg или 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).

Всяка таблетка Кандесартан Екофарм от 8 mg съдържа 105,85 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка Кандесартан Екофарм от 16 mg съдържа 74,155 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кандесартан Екофарм 8 mg таблетки

Розово до червено-кафяво оцветени с белезникав мозаечен вид, кръгли, двойноизпъкнали, необвити таблетки с делителна черта от едната страна.

Кандесартан Екофарм 16 mg таблетки

Светло розово до бледо червено оцветени, кръгли, двойноизпъкнали, необвити таблетки с делителна черта от едната страна.

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- лечение на първична хипертония при възрастни;
- лечение на артериална хипертония при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години;
- лечение на възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна функция (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$), когато ACE инхибитори не се понасят, или като допълваща терапия към ACE инхибитори при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, въпреки оптималната терапия, когато минералкортикоидни рецепторни антагонисти не се понасят (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировка при хипертония (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)



Препоръчаната начална доза и обичайната поддържана доза кандесартан цилексетил е 8 mg веднъж дневно. Оптимален антихипертензивен ефект се постига в рамките на 4 седмици. При някои пациенти с недостатъчно контролирано артериално налягане, дозата може да се увеличи на 16 mg веднъж дневно до максимално 32 mg веднъж дневно. Лечението трябва да се коригира според отговора на артериалното налягане.

Кандесартан цилексетил може също да бъде прилаган с други антихипертензивни агенти. Има данни, че добавянето на хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*) има допълнителен антихипертензивен ефект с различните дози на кандесартан цилексетил.

Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с намален вътресъдов обем

При пациенти с риск от хипотония, както и при пациенти с намален вътресъдов обем, може да се обсъди възможността за приложение на начална доза от 4 mg (вижте също точка 4.4).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

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

Пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение се препоръчва начална доза от 4 mg дневно. Дозата може да се коригира според отговора. Кандесартан е противопоказан при пациенти с тежки чернодробни нарушения и/или застои на жлъчката (вж. точки 4.3 и 5.2).

При чернокожи пациенти

Антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с пациенти от други раси. Поради това повишаването на дозата на кандесартан и комбинирана терапия може да са необходими за контрол на артериалното налягане на чернокожи пациенти (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Деца и юноши на възраст от 6 до 18 години:

Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно.

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

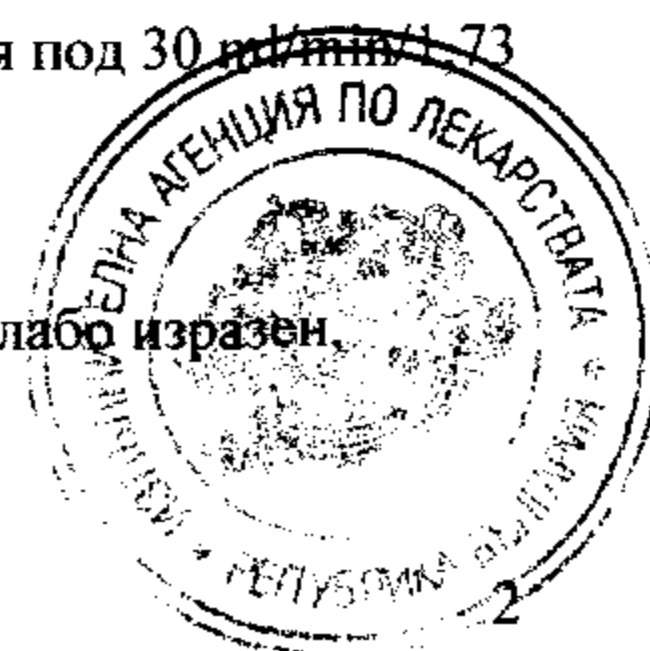
Дозировки над 32 mg не са проучвани при педиатрични пациенти.

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 обичайните (вж. точка 4.4).

Кандесартан не е проучван при деца със скорост на гломерулната филтрация под $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (вж. точка 4.4).

Чернокожи педиатрични пациенти

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



Деца на възраст от 1 до 6 години

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

Дозировка при сърдечна недостатъчност

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

Специални популации пациенти

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кандесартан при деца и юноши (до 18 години) не са установени при лечение на сърдечна недостатъчност.

Начин на приложение

Перорално приложение

Кандесартан Екофарм трябва да се приема веднъж дневно с или без храна. Бионаличността на кандесартан не се влияе от храната.

4.3 Противопоказания

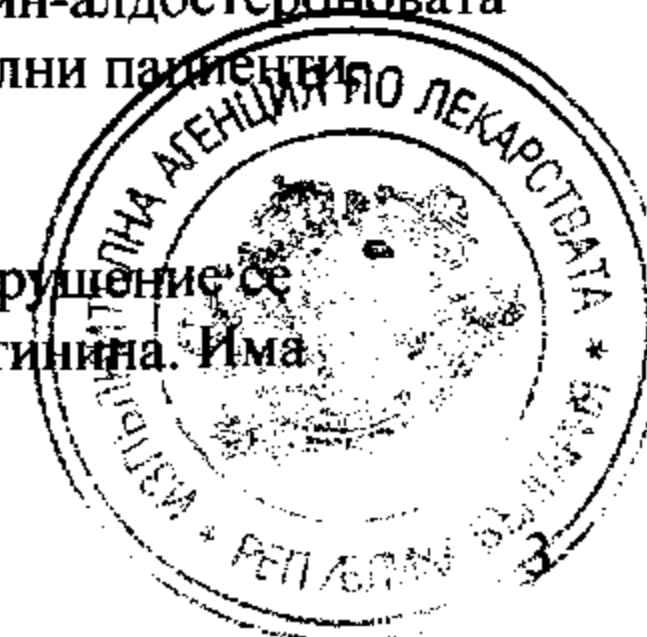
- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.4 и 4.6);
- тежко чернодробно нарушение и/или холестаза;
- деца на възраст под 1 година (вж. точка 5.3);
- едновременната употреба на кандесартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно нарушение

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

Когато кандесартан се прилага при хипертензивни пациенти с бъбречно нарушение се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумния калий и креатинина. Има



ограничен опит при пациенти с много тежко или терминално бъбречно нарушение ($Cl_{creatinine} < 15 \text{ ml/min}$). При тези пациенти дозата на кандесартан цилексетил трябва внимателно да се повишава при постоянно следене на артериалното налягане.

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

Употреба при педиатрични пациенти, включително пациенти с нарушена бъбречна функция
Кандесартан не е проучван при деца със скорост на гломерулната филтрация под $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Едновременно лечение с АСЕ инхибитор при сърдечна недостатъчност

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

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

Хемодиализа

По време на диализа артериалното налягане може да бъде особено чувствително към блокада на АТ1-рецепторите, в резултат на намален плазмен обем и активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това дозата на кандесартан трябва да се повишава внимателно, като се проследява редовно артериалното налягане на пациентите на хемодиализа.

Стеноза на бъбречната артерия

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

Бъбречна трансплантация

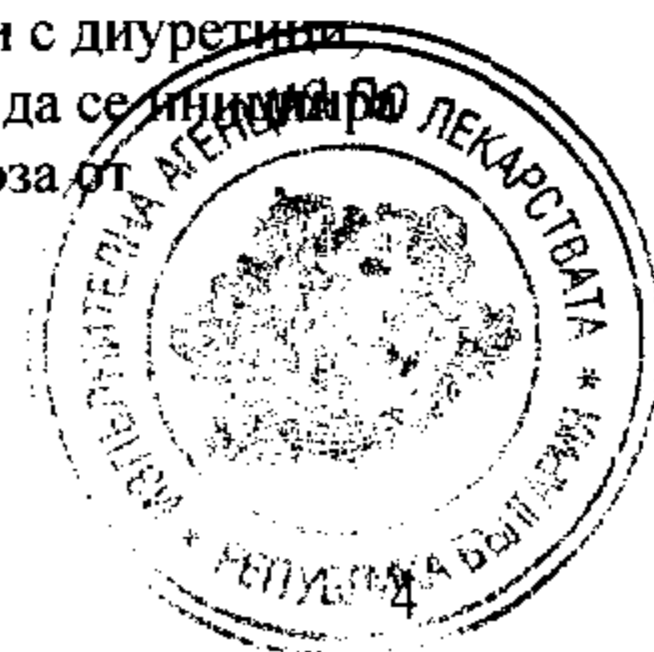
Няма опит по отношение на приложението на кандесартан при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация.

Хипотония

Хипотония може да възникне по време на лечение с кандесартан при пациенти със сърдечна недостатъчност. Тя може да се появи също при хипертензивни пациенти с намален вътресъдов обем, както и при пациенти, получаващи високи дози диуретици. Изисква се внимателно наблюдение при започване на лечение и трябва да се направи опит да се коригира хиповолемията.

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

Анестезия и оперативно лечение



По време на анестезия и оперативно лечение 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, поради което да се наложи интравенозно приложение на течности и/или вазопресори.

Стеноза на аортата и митралната клапа (обструктивна хипертрофна кардиомиопатия)

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

Първичен хипералдостеронизъм

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

Хиперкалиемия

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

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

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 не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

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

Общи

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. при болни с тежка застойна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система е било свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия, или рядко, с остра бъбречна недостатъчност. Вероятността от подобни ефекти не може да се изключи при лечение с AIIAs. Както при всяко друго антихипертензивно лекарствено средство, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично мозъчносъдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Антихипертензивният ефект на кандесартан може да се усили от други лекарствени продукти с понижавачи артериалното налягане свойства, независимо дали са предписани като антихипертензивни средства или с други показания.



Кандесартан Екофарм съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени нарушения, като непоносимост към галактоза, Lapp - лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Бременност

AIRAs не трябва да се приемат по време на бременност. Освен, ако продължаването на терапия с AIRA не се смята за крайно необходима, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при бременност. При установяване на бременност, лечението с AIRAs трябва да се спре незабавно, и ако е уместно трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

Кандесартан Екофарм съдържа натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

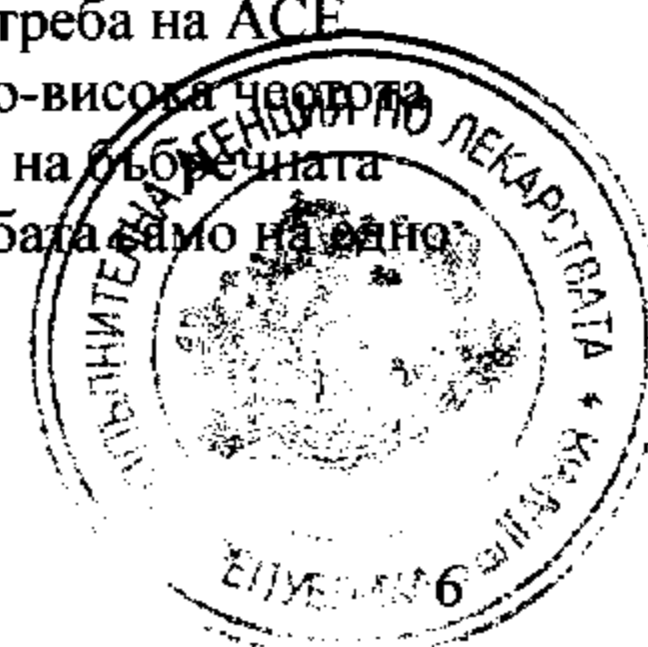
Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти (напр. хепарин), може да повишат нивата на калий. Следенето на нивата на калий се приема за подходящо (вж. точка 4.4).

Има сведения за обратимо повишаване на концентрацията и токсичността на серумния литий по време на едновременно приложение на литий с ACE инхибитори. Подобен ефект може да се появи с AIRAs. Употребата на кандесартан с литий не се препоръчва. Ако комбинацията е от доказана необходимост се препоръчва внимателно проследяване нивата на серумния литий.

Едновременното приложение на AIRAs с нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (NSAIDs) (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 g/ден) и неселективни NSAIDs), може да доведе до намаляване на антихипертензивния ефект.

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

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



Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

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

Ако е имало излагане на AIIIRAs от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречната функция и на черепа. Новородени, чийто майки са взимали AIIIRAs трябва да бъдат стриктно проследявани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Поради липсата на информация свързана с употребата на кандесартан цилексетил по време на кърмене, кандесартан цилексетил не се препоръчва и се предпочита алтернативно лечение с доказан профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или недоносени бебета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

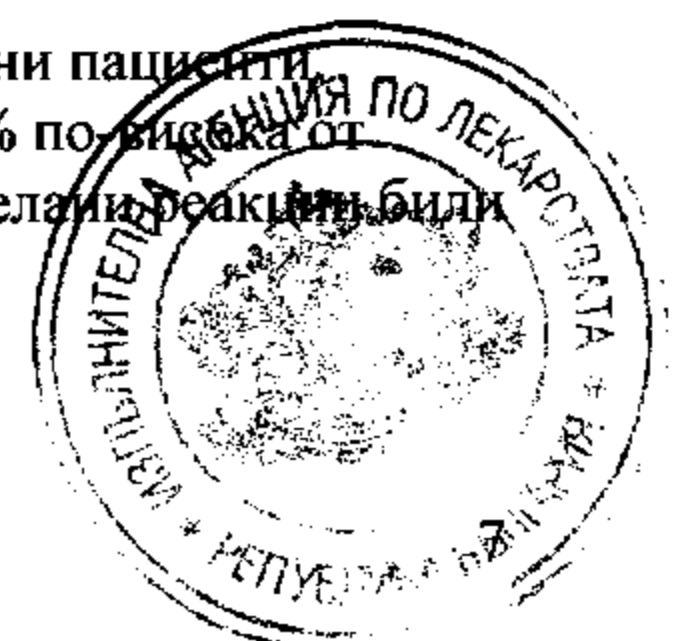
Няма проучвания за ефекта на кандесартан върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, трябва да се има в предвид, че понякога при лечение с кандесартан може да се появи замаяване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечение на хипертония

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

При един обобщен анализ на данни от клинични изпитвания на хипертензивни пациенти, нежеланите реакции с кандесартан са били описани с честота най-малко с 1% по-висока от наблюдаваната при плацебо. По това описание най-често съобщаваните нежелани реакции били замаяване/световъртеж, главоболие и респираторни инфекции.



Таблицата по-долу представя нежеланите реакции от клинични изпитвания и постмаркетингово наблюдение.

Честотите на нежеланите реакции се определят от следните условности:

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

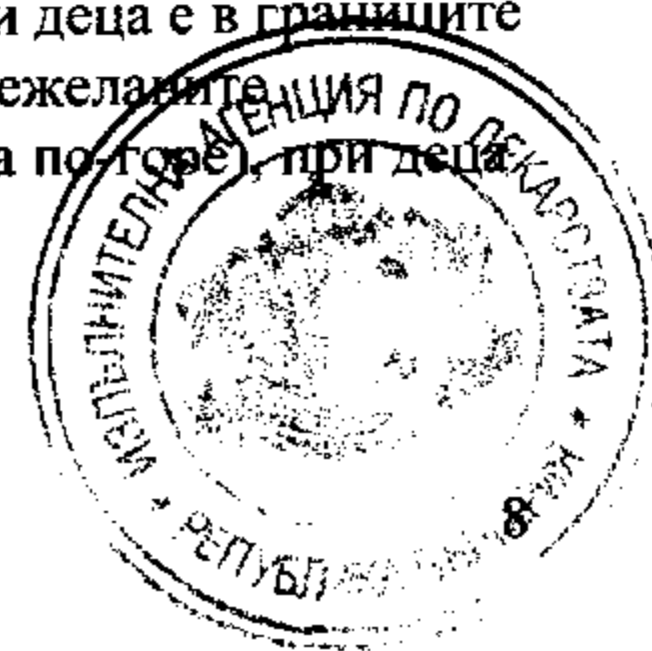
Системо-органен клас	Честота	Нежелан ефект
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване/вертиго,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

Лабораторни данни

По принцип, няма клинично значимо влияние на кандесартан върху рутинните лабораторни показатели. Както при другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, е наблюдавано слабо понижаване на хемоглобина. Обикновено не се налага рутинно проследяване на лабораторните показатели при пациенти, получаващи кандесартан. При пациенти с бъбречно нарушение обаче се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумния калий и креатинина.

Педиатрична популация

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



- главоболие, замайване и инфекции на горните дихателни пътища са с честота „много чести“ при деца и „чести“ при възрастни;
- кашлица е с честота „много чести“ при деца и „много редки“ при възрастни;
- обрив е с честота „чести“ при деца и „много редки“ при възрастни;
- хиперкалиемия, хипонатриемия и отклонение в чернодробните функции са с честота „нечести“ при деца и „много редки“ при възрастни;
- при деца, синусова аритмия, назофарингит и хиперпирексия са с честота „чести“, а орофарингеална болка – „много чести“, докато при възрастните няма съобщения за нито една от тези нежелани реакции. Те обаче са временни и широко разпространени детски заболявания.

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

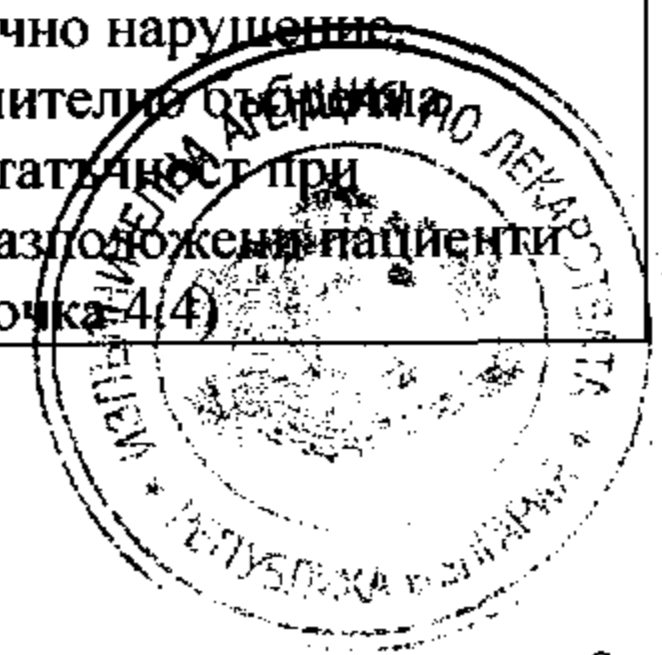
Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежелани лекарствени реакции на кандесартан цилексетил при пациенти със сърдечна недостатъчност съответства на фармакологичните свойства на лекарството и на здравното състояние на пациентите. В клиничната програма SHARM, 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 събития. Най-често наблюдаваните нежелани реакции били хиперкалиемия, хипотония и бъбречно нарушение. Тези нежелани лекарствени реакции били най-често наблюдавани при пациенти на възраст над 70 години, диабетици, или такива, приемали други лекарствени продукти, оказващи ефект върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система, в частност ACE инхибитор и/или спиронолактон.

Таблицата по-долу представя нежеланите реакции от клинични изпитвания и постмаркетингово наблюдение.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести Много редки	Хиперкалиемия Хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Много редки	Замайване, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, отклонения в чернодробна функция, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиедем, обрив, уртикария, пруритус
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречно нарушение, включително обърната недостатъчност при предразположени пациенти (вж. точка 4.4)

Лабораторни данни



Хиперкалиемия и бъбречно нарушение са често срещани при пациенти, лекувани с кандесартан за сърдечна недостатъчност. Препоръчва се проследяване на серумния креатинин и калий (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

Ако се появи симптоматична хипотензия, трябва да се започне симптоматично лечение и да се проследяват жизнените показатели. Пациентът трябва да се сложи в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазмения обем чрез инфузия, например на изотоничен физиологичен разтвор. Ако гореспоменатите мерки не са достатъчни, може да се приложат симпатикомиметични лекарствени продукти.

Кандесартан не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

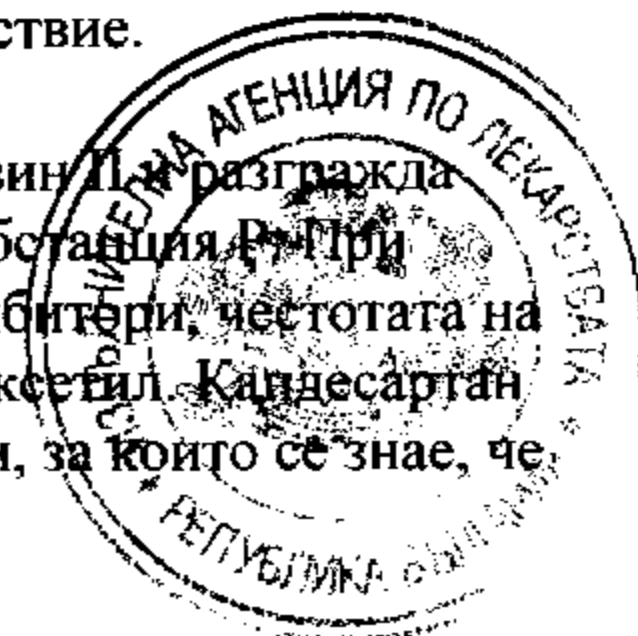
Механизъм на действие

Ангиотензин II е 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 типа I (AT1).

Фармакодинамични ефекти

Кандесартан цилексетил е прекурсор, подходящ за перорално приложение. Чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в стомашно-чревния тракт, той бързо се превръща в активното вещество кандесартан. Кандесартан е AIIA, селективен за AT1 рецепторите, със здрава връзка с рецептора и бавна дисоциация. Той няма агонистично действие.

Кандесартан не инхибира ACE, 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 с ACE инхибитори, честотата на кашлицата е била по-ниска при пациентите, получавали кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които се знае, че



имат значение за регулирането на сърдечно-съдовата дейност. Антагонизмът на ангиотензин II (AT1) рецепторите води до свързано с дозата повишение на нивата на плазмения ренин, нивата на ангиотензин I и ангиотензин II и до понижаване на плазмените концентрации на алдостерона.

Клинична ефективност и безопасност

Хипертония

При хипертония кандесартан причинява дозо-зависимо, продължително понижаване на артериалното налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намаленото системно периферно съпротивление, без рефлекторно учестване на сърдечната дейност. Няма данни за сериозен или прекомерен хипотензивен ефект след първата доза или "rebound" ефект след преустановяване на лечението.

След прилагане на еднократна доза на кандесартан цилексетил, началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва до 2 часа. При продължително лечение максимално понижаване на артериалното налягане с всяка една доза обикновено се постига за 4 седмици и се поддържа по време на продължително лечение. Според един мета-анализ, средният допълнителен ефект на увеличаване на дозата от 16 до 32 mg веднъж дневно е малък. Като се има предвид индивидуалната променливост, при някои пациенти може да се очаква ефект над средния.

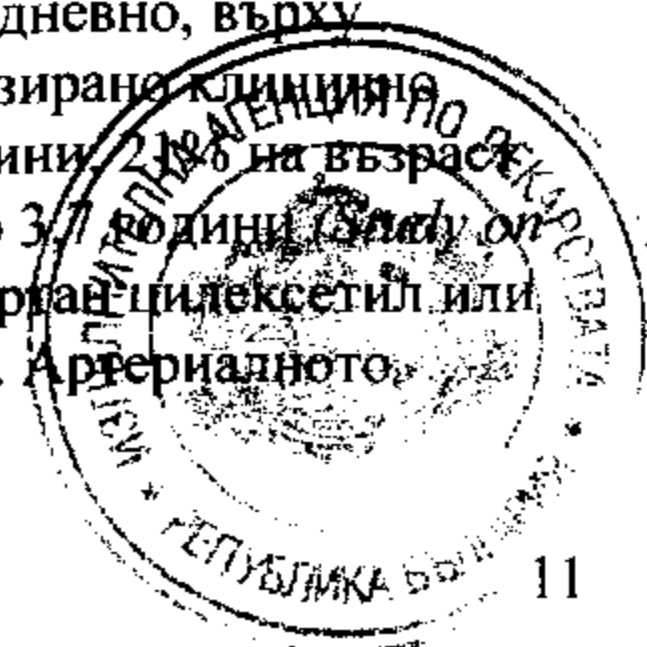
Приложението на кандесартан цилексетил веднъж дневно осигурява ефективно и плавно понижаване на артериалното налягане по време на 24-часовия интервал на дозиране, с малка разлика между максималния и минималния ефект. Антихипертензивния ефект и поносимостта на кандесартан и лосартан (*losartan*) са сравнявани при 2 рандомизирани, двойно-слепи проучвания върху общо 1268 пациенти с лека до умерена хипертония. Минималното понижаване на артериалното налягане в края на дозовия интервал (систолично/диастолично) е било 13,1/10,5 mmHg с кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и 10,0/8,7 mmHg с лосартан калий 100 mg веднъж дневно (разлика в понижението на артериалното налягане 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Когато кандесартан цилексетил се прилага заедно с хидрохлоротиазид, понижението на артериалното налягане е адитивно. Повишен антихипертензивен ефект се наблюдава и при едновременното приложение на кандесартан цилексетил с амлодипин и фелодипин.

Лекарствени продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, имат по-слабо изразен антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (тази популация обикновено е с ниско ниво на ренин) в сравнение с пациенти от други раси. Това се отнася също и за кандесартан. В отворено клинично изпитване при 5156 пациенти с диастолична хипертония, понижението на артериалното налягане по време на лечение с кандесартан е било значително по-малко при чернокожи в сравнение с пациенти от други раси (14,4/10,3 mmHg срещу 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

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

Ефектът на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg), веднъж дневно, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценявани при рандомизирано клинично изпитване върху 4937 пациенти в старческа възраст (на възраст 70-89 години, средна възраст 80 или по-възрастни) с лека до умерена хипертония, проследявани средно 3,1 години (*Cognition and Prognosis in the Elderly*). Пациентите са получавали кандесартан цилексетил или плацебо с добавяне на друго антихипертензивно лечение според нуждите. Артериалното



налягане е намалено от 166/90 на 145/80 mmHg в групата с кандесартан и от 167/90 на 149/82 mmHg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка, значителните сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нелетален инсулт и нелетален миокарден инфаркт). Наблюдавани са 26,7 събития на 1000 пациенто-години в групата с кандесартан срещу 30,0 събития на 1000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, p=0,19).

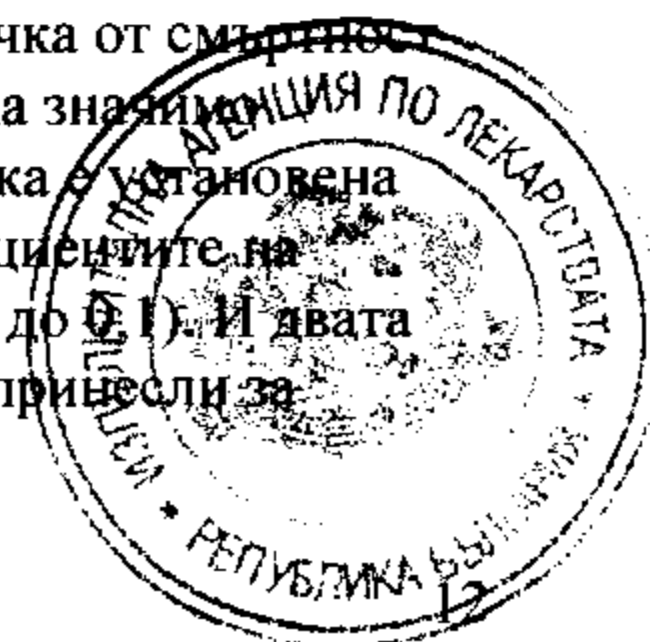
Сърдечна недостатъчност

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 на програмата *CHARM* (*Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*/Кандесартан при сърдечна недостатъчност-оценка на намаляването на смъртността и заболяемостта).

Тази плацебо-контролирана, двойно-сляпа клинична програма при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) с II до IV функционален клас по *NYHA* се състои от три отделни проучвания: *CHARM*-Алтернативна (n=2028) при пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ)≤40%, нелекувани с АСЕ инхибитор поради непоносимост (предимно дължаща се на кашлица, 72%), *CHARM*-Добавена (n=2548) при пациенти с ЛКФИ≤40% и лекувани с АСЕ инхибитор, и *CHARM*-Запазена (n=3023) при пациенти с ЛКФИ>40%. Пациентите с оптимална терапия на ХСН на изходно ниво са рандомизирани в група с плацебо или кандесартан цилексетил (с постепенно повишаване 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 37,7 месеца. След 6-месечно лечение 63% от пациентите, все още приемащи кандесартан цилексетил (89%), са достигнали таргетната доза от 32 mg.

CHARM-Алтернативна, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е била значимо намалена при кандесартан в сравнение с плацебо (рисков коефициент (РК) 0,77, 95% CI 0,67-0,89, 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) са достигнали тази крайна точка., абсолютна разлика 7,0% (95% CI: 11,2 до 2,8). Четиринадесет пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на един болен от сърдечно-съдово събитие или да се хоспитализира за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност поради всякаква причина, или първа хоспитализация поради ХСН е била също значимо намалена с кандесартан (РК 0,80, 95% CI 0,70-0,92, p=0,001). 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) са достигнали тази крайна точка, абсолютна разлика 6,0% (95% CI: 10,3 до 1,8). И двата компонента, смъртност и заболяемост (хоспитализация поради ХСН) са участвали в благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил е довело до подобряване на функционалния клас по *NYHA* (p=0,008).

CHARM-Добавена, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е значително намалена при кандесартан в сравнение с плацебо (РК 0,85, 95% CI 0,75-0,96, p=0,011). Това съответства на намаление 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) са достигнали тази крайна точка., абсолютна разлика 4,4% (95% CI: 8,2 до 0,6). Двадесет и три пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на един болен от сърдечно-съдово събитие или да се хоспитализира за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност поради всякаква причина, или първа хоспитализация поради ХСН също е била значимо намалена с кандесартан (РК 0,87, 95% CI 0,78-0,98, 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, смъртност и заболяемост (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за



благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил е довело до подобряване на функционалния клас по *NYHA* ($p=0,020$).

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

Смъртността поради всякаква причина не е била статистически значима при изследване поотделно на всяко от трите проучвания на *CHARM*. Смъртността поради всякакви причини освен това също така е била изследвана и при обобщените данни от заложените популации, *CHARM*-Алтернативна и *CHARM*-Добавена, РК 0,88 (95% CI 0,79-0,98, $p=0,018$) и при всичките три проучвания РК 0,91 (95% CI 0,83-1,00, $p=0,055$).

Благоприятните ефекти на кандесартан са били постоянни, независимо от възрастта, пола и съпътстващото медикаментозно лечение. Кандесартан е бил ефективен също и при пациенти, приемащи едновременно бета-блокери и АСЕ инхибитори, и благоприятен ефект е наблюдаван, независимо дали пациентите са приемали АСЕ инхибитори в таргетната доза, препоръчвана в ръководствата за лечение.

При пациенти с ХСН и подтисната систолна функция на лявата камера (левокамерна фракция на изтласкване, ЛКФИ $\leq 40\%$), кандесартан намалява системната съдова резистентност и белодробното капилярно налягане, повишава активността на плазмения ренин и концентрацията на ангиотензин II и намалява нивата на алдостерона.

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

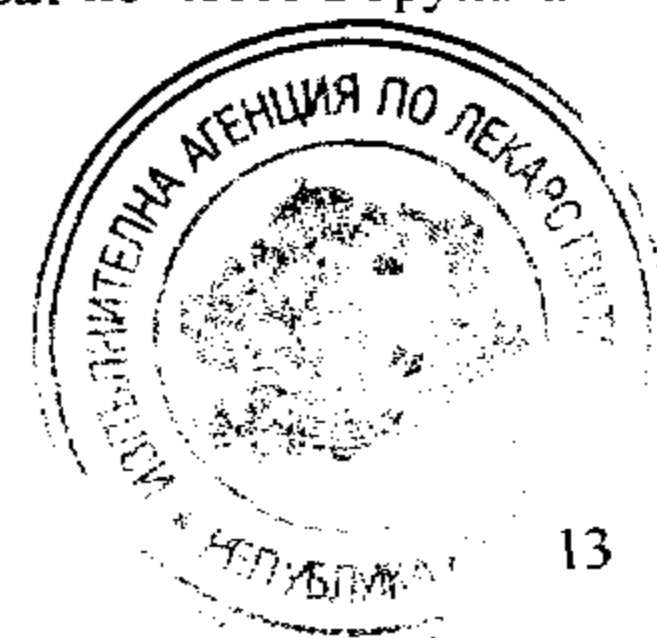
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. *VA NEPHRON-D* е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

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

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

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

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 дозировки 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 +/- SD е 12,9 +/- 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

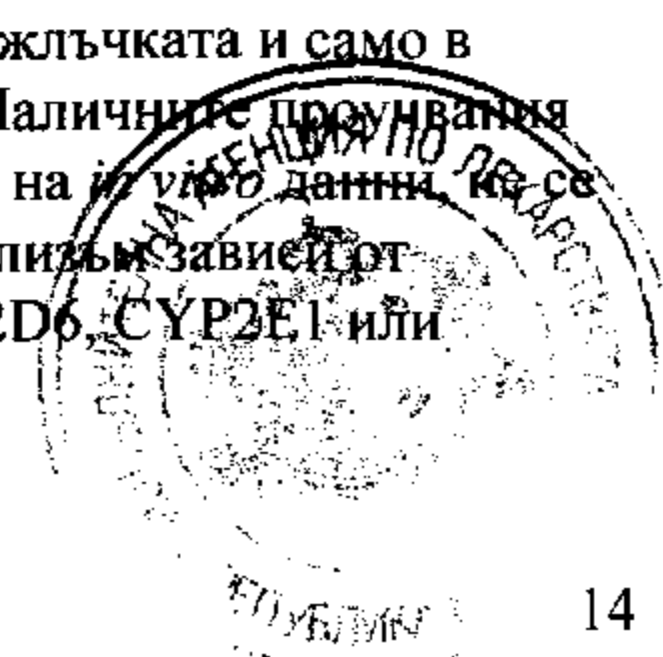
След перорално приложение кандесартан цилексетил се превръща в активната субстанция кандесартан. След приложението на разтвор за перорално приложение на кандесартан цилексетил, абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40%. Относителната бионаличност на таблетната форма в сравнение със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

Кандесартан е свързан във висока степен (над 99%) с плазмените протеини. Привидния 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). Наличните проучвания за взаимодействие не показват ефект от CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данни не се очаква да възникне взаимодействие *in vivo* при лекарства, чийто метаболизъм зависи от цитохром P450 изоензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или



СУРЗА4. Крайният елиминационен полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма акумулиране 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 тубуларна секреция. След перорално приложение на 14С-белязан кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се екскретират с урината като кандесартан и 7%, под формата на неактивен метаболит, докато приблизително 56% от дозата се откриват във фекалиите като кандесартан и 10%, под формата на неактивен метаболит.

Фармакокинетика при специални популации

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

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

В две клинични проучвания, като и в двете са включени пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, се установява повишаване на средната AUC на кандесартан – с приблизително 20% в едното проучване и 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

Няма данни за абнормална системна токсичност или токсичност на целевите органи при клинично приложими дози. При предклинични проучвания за безопасност кандесартан във високи дози е оказал ефект върху бъбреците и показателите на червените кръвни клетки при



мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква понижение на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Следните ефекти върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубуларна дистензия, базофилни тубули; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) са били предизвикани от кандесартан, което може да се дължи на хипотензивния ефект, водещ до промени в бъбречната перфузия. Освен това кандесартан предизвиква хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на кандесартан. При терапевтични дози на кандесартан при хора, хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки изглежда няма никакво значение.

В предклиничните проучвания при нормотензивни новородени и млади плъхове, кандесартан е показал редукция 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.

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

Данни от проучвания за мутагенност *in vitro* и *in vivo* показват, че кандесартан няма мутагенна и кластогенна активност в условия на клинична употреба.

Няма данни за канцерогенност.

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система играе критична роля в развитието на бъбреците *in utero*. Доказано е, че блокирането на ренин-ангиотензин алдостероновата система при много млади мишки води до нарушено развитие на бъбреците. Приложението на медикаменти, които действат директно върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да повлияе нормалното развитие на бъбреците. Следователно деца 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;
- царевично нишесте;
- хипромелоза 2910;
- калциев стеарат;
- хидроксипропил целулоза;
- динатриев едетат;
- микрокристална целулоза, изсушена;
- железен оксид, червен (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Alu-Alu блистер или PVC/PVDC-Alu блистер.
Кандесартан Екофарм се предлага в опаковки от 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

8 mg – рег.№ 20140374
16 mg – рег.№ 20140375

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

Дата на първо разрешаване:
8 mg - 05.12.2014
16 mg - 05.12.2014

Дата на последно подновяване:
8 mg – 26.11.2019
16 mg - 26.11.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

