

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20110589  
ВЪТНА МР-46239

2.6-06-2019

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карзап 16 mg таблетки  
Carzap 16 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 121,80 mg лактоза монохидрат и до 00,36 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, двойноизпъкнали, бели до почти бели таблетки, с делителна черта от едната страна и релефен надпис С/16 на същата страна, с диаметър приблизително 8 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Карзап е показан при:

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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка при хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза Карзап е 8 mg еднократно дневно. По-голямата част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици. При някои пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да се увеличи до 16 mg еднократно дневно и до максимална доза 32 mg еднократно дневно.

Терапията трябва да се коригира в зависимост от повлияването на артериалното налягане.

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

##### Старческа възраст

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

##### Намален вътресъдов обем



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

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Увредена чернодробна функция*

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

#### *Чернокожи пациенти*

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

#### *Педиатрична популация*

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

Препоръчаната начална доза е 4 mg веднъж дневно.

- При пациенти с тегло < 50 kg: При пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде увеличена до максимум от 8 mg веднъж дневно.
- При пациенти с тегло  $\geq 50 \text{ kg}$ : При пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде повишена до 8 mg веднъж дневно и след това до 16 mg веднъж дневно, ако е необходимо (вж. точка 5.1).

Дози, надвишаващи 32 mg не са били проучвани при педиатрични пациенти.

В по-голямата си част антихипертензивният ефект се постига в рамките на 4 седмици.

При деца с възможен намален интраваскуларен обем (напр. пациенти, лекувани с диуретици, особено тези с нарушена бъбречна функция), лечението с Карзап трябва да бъде започнато под стриктно медицинско наблюдение и е необходимо да се обмисли по-ниска от посочената по-горе начална доза (вж. точка 4.4).

Карзап не е проучван при деца със степен на гломерулна филтрация по-малка от  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (вж. точка 4.4).

#### Чернокожи педиатрични пациенти

Антихипертензивният ефект на кандесартан е по-малко изявен при чернокожи пациенти в сравнение с не-чернокожи пациенти (вж. точка 5.1).

#### Деца на възраст от 1 година до 6 години

Безопасността и ефикасността при деца на възраст от 1 до 6 години не е установена. Наличните към момента данни са описани в точка 5.1, но не могат да бъдат направени препоръки относно дозировката.

Карзап е противопоказан при деца на възраст под 1 година (вж. точка 4.3).

#### Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчителна начална доза на Карзап е 4 mg еднократно дневно. Възходящото титриране до таргетната доза от 32 mg еднократно дневно (максимална доза) или до максимално поносимата доза се осъществява чрез удвояване на дозата през интервали от поне



2 седмици (вж. точка 4.4). Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция, включително мониториране на креатинина и калия в серума. Карзап може да се прилага с друго лечение за сърдечна недостатъчност, включително ACE инхибитори, бета-блокери, диуретици и дигиталис или комбинация от тези лекарствени продукти. Карзап 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 Карзап 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*

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

#### *Педиатрична популация*

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

#### Начин на приложение

Перорално приложение

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

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежка чернодробно увреждане и/или холестаза.
- Деца на възраст под 1 година (вж. точка 5.3).
- Едновременната употреба на Карзап 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**

#### 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 намаляване на бъбречната 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.

#### Бъбречно увреждане

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

Когато Карзап се използва при пациенти с артериална хипертония и бъбречно увреждане, се препоръчва периодично мониториране на нивата на серумния калий и серумния креатинин



Опитът с пациенти с много тежка или терминална бъбречна недостатъчност ( $Cl_{\text{креатинин ст}} < 15 \text{ ml/min}$ ) е ограничен. При тези пациенти дозата на Карзап трябва да се титрира внимателно, със стриктен контрол на артериалното налягане.

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

#### Педиатрични пациенти, включително пациенти с бъбречно увреждане

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

#### Едновременно лечение с АСЕ инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от развитие на нежелани реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши, когато Карзап 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 наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

#### Хемодиализа

По време на диализа артериалното налягане може да е особено чувствително към  $AT_1$ -рецепторна блокада в резултат на понижаването на плазмения обем и активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Следователно при пациенти на хемодиализа Карзап трябва да се титрира много внимателно, при стриктно мониториране на артериалното налягане.

#### Стеноза на бъбречната артерия

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

#### Бъбречна трансплантация

Има ограничен клиничен опит по отношение на приложението на кандесартан цилексетил при пациенти с бъбречна трансплантация.

#### Хипотония

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

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

#### Анестезия и операции

При лекувани с антагонисти на ангиотензин II пациенти, по време на анестезия и операции може да се развие хипотония поради блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.



Много рядко, хипотонията може да е тежка и да наложи интравенозни вливания и/или приложение на вазопресори.

#### Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

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

#### Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от лечението с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това не се препоръчва употребата на Карзап в тази популация.

#### Хиперкалиемия

Едновременната употреба на Карзап с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които може да повишат нивата на калия (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен и като триметоприм/сулфаметоксазол), може да доведе до повишаване серумния калий на пациентите с артериална хипертония. При необходимост трябва да се предприеме мониториране на серумния калий.

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

#### Общи

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

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

Предупреждения относно помощните вещества

Карзап съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, така че на практика не съдържа натрий.

#### Бременност

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

При пациентки след менархе вероятността за бременност трябва да се проверява редовно.



Трябва да се дава подходяща информация и/или да се предприемат мерки за предотвратяване на риска от експозиция по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### 4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

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

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

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

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

При едновременно приложение на АИРА с нестероидни противовъзпалителни средства (NSAID) (т.е. селективни инхибитори на COX-2, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни NSAID), антихипертензивният ефект може да намалее.

Както и при приложение на АСЕ инхибитори, едновременното приложение на АИРА и НСПВС може да доведе до повишаване на риска за влошаване на бъбречната функция, включително и за развитие на остра бъбречна недостатъчност, и за повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестваща лоша бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат хидратирани в достатъчна степен и трябва да се обмисли мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващото лечение, както и периодично след това.

#### Педиатрична популация

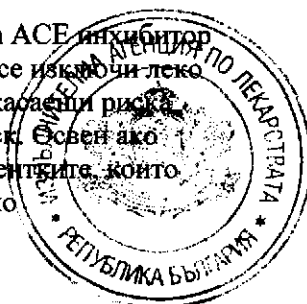
Проучвания за взаимодействия са били провеждани само при възрастни.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

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

Епидемиологичните данни, касаещи риска от тератогенен ефект след прием на АСЕ инхибитор през първия триместър на бременността не са еднозначни; все пак не може да се изключи леко повишаване на риска. Макар да няма контролирани епидемиологични данни, касаещи риска при прием на АИРА, при този клас лекарства може да съществува подобен риск. Освен ако продължаването на лечението с АИРА не се смята за жизненоважно, при пациентите, които възнамеряват да забременеят, трябва да се премине към лечение с алтернативно



антихипертензивно средство, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРА трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

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

При експозиция на АПРА след началото на втория триместър на бременността, се препоръчва ехографска оценка на бъбречната функция и състоянието на черепните кости.

Кърмачета, чиито майки са приемали АПРА, трябва да са под непосредствено наблюдение за развитие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Лечение на хипертония

Нежеланите реакции от контролираните клинични проучвания са леки и преходни. Общата честота на развитие на нежелани събития не показва зависимост от дозата или възрастта.

Спирането на лечението поради развитие на нежелани реакции е сходно за кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%).

В сборния анализ на данните от клиничните проучвания при пациенти с артериална хипертония, нежеланите реакции при кандесартан цилексетил се дефинират въз основа на честота на нежелани събития при прием на кандесартан цилексетил, по-висока с поне 1% от наблюдаваната при прием на плацебо. По тази дефиниция най-често съобщаваните нежелани реакции са замайване/вертиго, главоболие и инфекции на дихателните пътища.

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

Използваните в таблиците в точка 4.8 честоти са както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) и много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелан ефект
Инфекции и инфестации	Чести	Дихателни инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене



Системо-органен клас	Честота	Нежелан ефект
нарушения	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишаване на чернодробните ензими, отклонения в чернодробната функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем, обрив, уртикария, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)

#### Лабораторни резултати

Като цяло няма клинично значими ефекти на кандесартан цилексетил върху рутинните лабораторни показатели. Колкото до други инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавани са случаи на леко понижаване на хемоглобина. При пациенти на лечение с Карзап обикновено не е необходимо рутинно мониториране на лабораторните показатели. При пациенти с бъбречно увреждане обаче се препоръчва периодично мониториране на стойностите на калий и креатинин в серума.

#### Педиатрична популация

Безопасността на кандесартан цилексетил е проследена при 255 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до < 18 години, по време на 4 седмично клинично проучване за ефикасност и 1-годишно отворено проучване (вж. точка 5.1). При почти всички различни системо-органни класове, честотата на нежеланите реакции при деца е в рамките на чести/нечести. Въпреки че естеството и тежестта на нежеланите реакции са подобни на тези при възрастни (вижте таблицата по-горе), честотата на всички нежелани събития са по-високи при деца и юноши, по-специално за:

- Главоболието, замаяването и инфекциите на горните дихателни пътища са „много чести“ (т.е.  $\geq 1/10$ ) при деца и чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при възрастни.
- Кашлицата е „много честа“ (т.е.  $\geq 1/10$ ) при деца и „много рядка“ ( $< 1/10\ 000$ ) при възрастни.
- Обривът е „чест“ (т.е.  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при деца и „много рядък“ ( $< 1/10\ 000$ ) при възрастни.
- Хиперкалиемията, хипонатриемията и отклоненията в чернодробна функция са „нечести“ ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) при деца и „много редки“ ( $< 1/10\ 000$ ) при възрастни.
- Синусовата аритмия, назофарингитът, пирексията са „чести“ (т.е.  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), а орофарингеалната болка е „много честа“ (т.е.  $\geq 1/10$ ) при деца, но не са съобщавани при възрастни. Все пак това са преходни и широко разпространени детски заболявания.

Общият профил на безопасност за кандесартан цилексетил при педиатрични пациенти не се различава съществено от профила на безопасност при възрастни.

#### Лечение на сърдечна недостатъчност

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

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





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

Системо-органен клас	Честота	Нежелана лекарствени реакция
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 медиастенални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишаване на чернодробните ензими, отклонения в чернодробната функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Много редки	Ангиедем, обрив, уртикария, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)

#### Лабораторни резултати

Хиперкалиемия и бъбречно увреждане се развиват често при пациентите, лекувани с кандесартан цилексетил по показание „сърдечна недостатъчност”. Препоръчва се периодично мониториране на креатинина и калия в серума (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

#### Симптоми

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

#### Поведение

Ако се развие симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се проследяват жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати долни крайници. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазменния обем чрез вливания - например на изотоничен физиологичен разтвор. Ако изброените мерки не са достатъчни, могат да се приложат симпатикомиметици. Кандесартан не се отстранява чрез хемодиализа.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II, самостоятелно (candesartan), АТС код С09С А06.

#### Механизъм на действие

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и участва в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения. Той също така играе роля и в патогенезата на терминалната органна хипертрофия и увреда. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, стимулация на алдостероновата секреция, регулация на водно-солевата хомеостаза и стимулация на клетъчния растеж, се медиатират чрез рецептора от 1 тип ( $AT_1$ ).

#### Фармакодинамични ефекти

Кандесартан цилексетил е предлекарство, подходящо за перорална употреба. Той се превръща бързо в активното вещество кандесартан, чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в гастроинтестиналния тракт. Кандесартан е АПРА, селективен спрямо  $AT_1$  рецепторите, който се свързва здраво и бавно се освобождава от рецептора. Той няма агонистична активност.

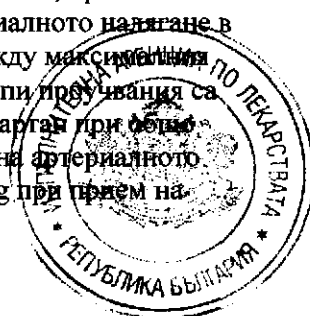
Кандесартан не инхибира АСЕ, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Не оказва въздействие върху АСЕ и не потенцира действието на брадикинин и субстанция Р. В контролираните клинични проучвания, сравняващи кандесартан с АСЕ инхибитори, при получаващите кандесартан цилексетил пациенти честотата на развитие на кашлица е по-ниска. Кандесартан не се свързва към и не инхибира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са от значение за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът спрямо рецепторите за ангиотензин II ( $AT_1$ ) води до дозозависимо повишаване на плазмените нива на ренина, ангиотензин I и ангиотензин II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерона.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Хипертония*

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

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



кандесартан цилексетил 32 mg еднократно дневно и с 10,0/8,7 mmHg при прием на лосартан калий 100 mg еднократно дневно (разлика в редуцията на артериалното налягане 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

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

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

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

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) еднократно дневно, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, са оценени в рандомизирано клинично проучване при 4 937 пациенти в старческа възраст (70 - 89 години; 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерено тежка артериална хипертония, проследявани средно 3,7 години (Проучване върху когнитивните способности и прогноза при пациенти в старческа възраст (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly)). Пациентите са приемали кандесартан цилексетил или плацебо с добавяне при нужда на друго антихипертензивно средство. Артериалното налягане показва понижаване от 166/90 до 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 до 149/82 mmHg в контролната група. По отношение на първичната крайна точка – значими сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, не-фатален инсулт и не-фатален инфаркт на миокарда), няма статистически значима разлика. В групата на кандесартан събитията са 26,7 на 1 000 пациентогодини срещу 30,0 събития на 1 000 пациентогодини в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06,  $p = 0,19$ ).

В 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 (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Клинично проучване за развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) е проучена употребата на комбинацията от ACE 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 таргетни 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 ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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



ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Клинично изпитване на 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 представящите 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 - хипертония*

Антихипертензивният ефект на кандесартан е оценен при деца с хипертония на възраст от 1 до < 6 години и от 6 до < 17 години в две рандомизирани, двойно слепи, многоцентрови 4 седмични проучвания с различни дози.

При деца на възраст от 1 до < 6 години, 93-ма пациенти, 74% от които са имали бъбречно заболяване, са рандомизирани да приемат перорална доза кандесартан цилексетил суспензия 0,05, 0,20 или 0,40 mg/kg веднъж дневно.

Основният метод на анализ е крива на промяната в систоличното кръвно налягане (SBP) като функция от дозата. SBP и диастоличното кръвно налягане (DBP) намаляват 6,0/5,2 до 12,0/11,1 mmHg от изходното ниво при трите дози на кандесартан цилексетил. Въпреки това, тъй като няма плацебо група действителната големина на ефекта върху кръвното налягане остава неясна, което прави окончателната оценка на съотношението полза-риск трудно при тази възрастова група.

При деца на възраст от 6 до < 17 години, 240 пациента са рандомизирани да получават плацебо или ниска, средна или висока доза от кандесартан цилексетил в съотношение от 1: 2: 2: 2. При деца, които тежат < 50 kg, дозите на кандесартан цилексетил са били 2, 8, или 16 mg веднъж дневно. При деца, които тежат > 50 kg, дозите кандесартан цилексетил са били 4, 16 или 32 mg веднъж дневно. Кандесартан в осреднена доза намалява SiSBP с 10,2 mmHg (P<0,0001) и SiDBP (P=0,0029) с 6,6 mmHg, от изходното ниво. В плацебо групата също е имало намаляване от 3,7 mmHg на SBP (p=0,0074) и 1,80 mmHg за SiDBP (p=0,0992) в сравнение с изходните стойности. Въпреки значителния ефект на плацебо, всички самостоятелни дози кандесартан (и като осреднена доза) показват значимо превъзходство в сравнение с плацебо. Максимален отговор при понижаване на кръвното налягане при деца под и над 50 kg се достига съответно при дози от 8 mg и 16 mg, и ефектът достига плато след тази точка.

От включените, 47% са били чернокожи пациенти и 29% са от женски пол; средната възраст +/- SD е била 12,9 +/-2,6 години. При деца на възраст 6 до < 17 години има тенденция за по-слаб ефект върху кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с не-чернокожи пациенти.

#### *Сърдечна недостатъчност*

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

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



средно 37,7 месеца. След 6-месечно лечение 63% от пациентите, продължаващи да приемат кандесартан цилексетил (89%), са били на таргетната доза от 32 mg.

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

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

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

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

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

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



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция и разпределение

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

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

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от приема на храна.

### Биотрансформация и елиминиране

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

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

### Фармакокинетика при специални популации

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

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

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

### Педиатрична популация



Фармакокинетичните свойства на кандесартан са оценени при деца с хипертония на възраст от 1 до < 6 години и от 6 до < 17 години в две фармакокинетични проучвания с единична доза. При деца на възраст от 1 до < 6 години, 10 деца с тегло от 10 до < 25 kg са получили единична доза от 0,2 mg/kg, перорална суспензия. Няма корелация между  $C_{max}$  и AUC с възрастта или теглото.

Не са събирани данни за клирънса, поради това възможността за корелация между клирънса и теглото/възрастта при тази популация не е изяснена.

При деца на възраст от 6 до < 17 години, 22 деца са приемали единична доза от 16 mg таблетка. Няма корелация между  $C_{max}$  и AUC с възрастта. Въпреки това изглежда че теглото значително корелира с  $C_{max}$  ( $p=0,012$ ) и AUC ( $p=0,011$ ). Не са събирани данни за клирънса, поради това възможността за корелация между клирънс и тегло/възраст при тази популация не е изяснена.

Деца > 6 годишна възраст имат експозиция подобна на възрастните, приемащи същата доза.

Фармакокинетиката на кандесартан цилексетил не е изследвана при педиатрични пациенти под 1 годишна възраст.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

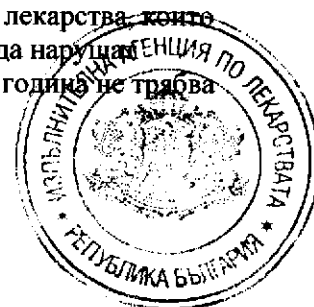
При клинично приложими дози няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на таргетните органи. В предклиничните проучвания за безопасност, кандесартан във високи дози оказва влияние върху бъбреците и върху еритроцитните показатели при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква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

В късните етапи на бременността е наблюдавана фетална токсичност (вж. точка 4.6).

Данните от *in vitro* и *in vivo* проучванията за мутагенност показват, че в условията на клиничното приложение кандесартан няма мутагенна или кластогенна активност.

Няма данни за карциногенност.

В предклиничните изпитвания при нормотензивни новородени и млади плъхове, кандесартан предизвиква намаляване на телесното тегло и теглото на сърцето. Както при възрастни животни, се счита че тези ефекти са резултат от фармакологичното действие на кандесартан. При най-ниската доза от 10 mg/kg експозицията на кандесартан е била между 12 и 78 пъти от нивата, намерени при деца на възраст 1 до < 6, които са получавали кандесартан цилексетил в доза 0,2 mg/kg и 7 до 54 пъти от тези намерени при деца на възраст 6 до < 17, които са получавали кандесартан цилексетил в доза от 16 mg. Тъй като при тези проучвания не е установен и наблюдаван ефекта на нивата, разликата в безопасността при тези ефекти върху теглото на сърцето и клиничната значимост на тези находки не е установена. Системата ренин-ангиотензин алдостерон играе критична роля при втреутробното развитие на бъбрека. Доказано е, че блокадата на системата ренин-ангиотензин-алдостерон води до неправилно развитие на бъбрека при много млади мишки. Приложението на лекарства, които действат директно върху системата ренин-ангиотензин – алдостерон могат да нарушат нормалното бъбречно развитие. Поради това, деца на възраст по-малка от 1 година не трябва да приемат Карзап (вж. точка 4.3).



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Кроскармелоза натрий (E468)  
Магнезиев стеарат (E572)  
Триетилов цитрат (E1505)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVDC//Алуминиев блистер  
Размер на опаковките: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специфични изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130,  
102 37 Prague  
Чешка република

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20110594

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 07.10.2011 г.  
Дата на подновяване на разрешението за употреба: 03.05.2017 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

18/04/2018

