

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АКРУКС 32 mg таблетки  
ACRUX 32 mg tablets

ИЗДАРИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Крайна лекарствена форма на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100531
Разрешение №	34212 / 05-08-2015
Издание №	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

### Помощни вещества с известно действие:

363,5 mg лактоза монохидрат/таблетка

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

АКРУКС 32 mg таблетки са светлочервени, елипсоидни, двойно изпъкнали таблетки, с означение СС от едната страна и 32 от другата, и с делителна черта от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

АКРУКС е показан за лечение на:

- Лечение на есенциална 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 терапията 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 6 до < 18 години.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

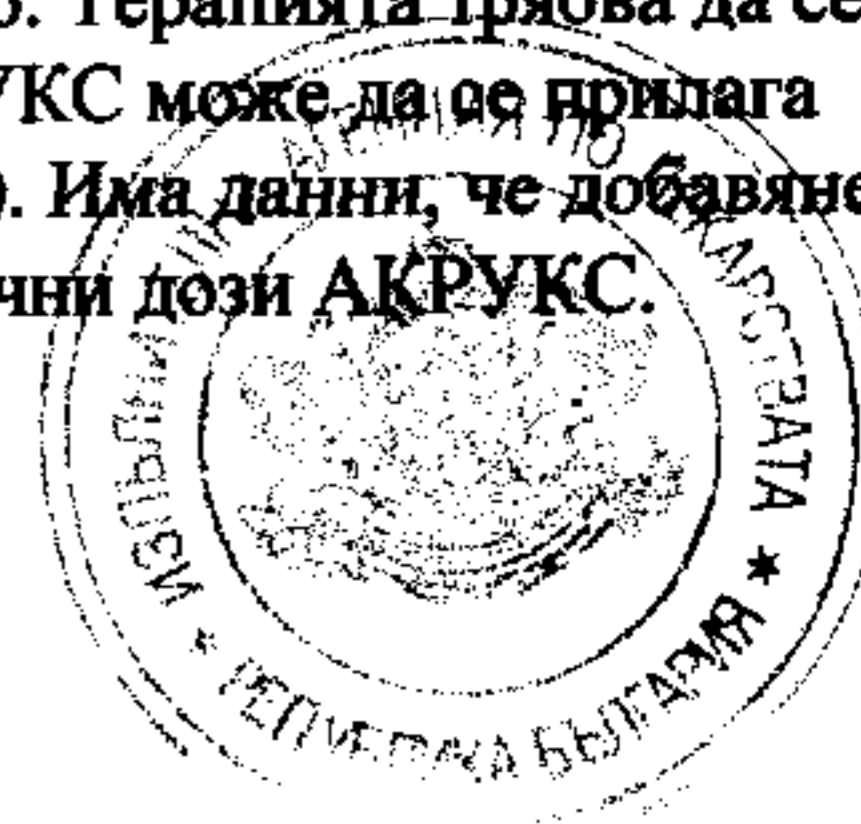
#### Дозировка при хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза на АКРУКС е 8 mg веднъж дневно. По-голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици. При някои пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да се повиши до 16 mg еднократно дневно и до максимална доза от 32 mg еднократно дневно. Терапията трябва да се коригира в зависимост от повлияването на артериалното налягане. АКРУКС може да се прилага също и с други антихипертензивни средства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Има данни, че добавянето на хидрохлоротиазид дава адитивен антихипертензивен ефект при различни дози АКРУКС.

#### Хора в старческа възраст

Не се налага корекция на началната доза при хора в старческа възраст.

#### Пациенти с намален вътресъдов обем



При пациенти с риск от хипотония като такива с възможна хиповолемия, лечението може да започне с начална доза от 4 mg (вж. точка 4.4).

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Началната доза при пациенти с бъбречна недостатъчност, включително пациенти на хемодиализа е 4 mg. Дозата трябва да се титрира в зависимост от клиничния отговор. Опитът при пациенти с много тежко увредена бъбречна функция или увреждания в крайна фаза е ограничен ( $Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$ ) (вж. точка 4.4).

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Начална доза от 4 mg веднъж дневно се препоръчва при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане. Дозата трябва да се коригира в зависимост от клиничния отговор. При пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза, АКРУКС е противопоказан (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### *Чернокожи пациенти*

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

#### *Педиатрична популация*

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

Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно.

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

Дози над 32 mg не са проучвани при педиатрични пациенти.

Основната част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици.

За деца с възможно вътресъдово обемно изчерпване (като например пациенти, лекувани с диуретици, особено тези с увредена бъбречна функция), лечението с кандесартан трябва да започне под непрекъснато наблюдение и трябва да се прецени даването на доза, по-ниска от общата начална доза, посочена по-горе (вж. точка 4.4).

Кандесартан не е проучван при деца със скорост на гломерулна филтрация под  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (вж. точка 4.4).

#### *Педиатрични чернокожи пациенти*

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

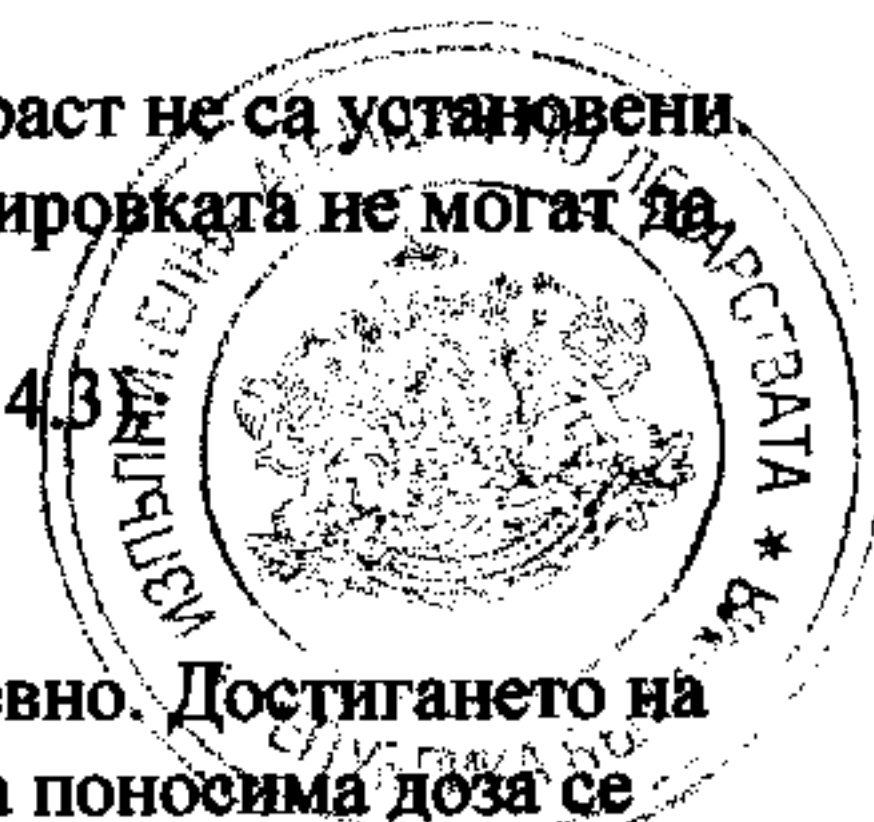
##### *Деца на възраст по-малки от 1 година до < 6 години:*

Безопасността и ефикасността при деца на възраст от 1 до < 6-годишна възраст не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

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

#### Дозировка при пациенти със сърдечна недостатъчност

Обикновено препоръчителната начална доза за АКРУКС е 4 mg веднъж дневно. Достигането на целева доза от 32 mg веднъж дневно (максимална доза) или на най-високата поносима доза се извършва чрез удвояване на дозата на интервал от най-малко 2 седмици (вж. точка 4.4). Оценката на



пациенти със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция, включително мониториране на креатинина и калия в серума. АКРУКС може да се прилага с други средства за лечение на сърдечна недостатъчност, включително АСЕ инхибитори, бета-блокери, диуретици или сърдечни гликозиди, както и с комбинации от тези лекарствени продукти. АКРУКС може да се прилага заедно с АСЕ инхибитор при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност въпреки оптималната стандартна терапия за сърдечна недостатъчност, когато минералкортикоидни рецепторни антагонисти не се понасят. Комбинацията от АСЕ инхибитор, калий-съхраняващ диуретик и АКРУКС не се препоръчва и следва да се обмисли само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

#### *Специални популации*

Не се налага корекция на началната доза при хора в старческа възраст или при пациенти с интраваскуларна хиповолемия, или при пациенти с бъбречно увреждане или леко до умерено тежко чернодробно увреждане.

#### *Педиатрична популация*

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

#### Начин на приложение

##### Перорално приложение

АКРУКС трябва да се приема веднъж дневно със или без храна. Бионаличността на АКРУКС не се повлиява от приема на храна.

### **4.3 Противопоказания**

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

Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.

Деца на възраст под 1 година (вж. точка 5.3).

Едновременната употреба на АКРУКС 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 увреждане*

Както и при други продукти, като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са възможни промени в бъбречната функция при пациенти с предразположеност към лечение с АКРУКС.

Когато АКРУКС се прилага при пациенти с хипертония и с увредена бъбречна функция, препоръчително е периодично проследяване на нивата на серумния калий и креатинин. Опитът при пациенти с много тежко увредена бъбречна функция или увреждания в крайна фаза е ограничен ( $Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$ ). При тези пациенти дозата АКРУКС трябва внимателно да се титрира и е необходим стриктен контрол на кръвното налягане.

Оценката на състоянието на пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодичен контрол на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст на 75 години или по-възрастни, както и при пациенти с увредена бъбречна функция. При титриране на дозата на АКРУКС се препоръчва контрол на серумния креатинин и калий. Клиничните проучвания за сърдечна недостатъчност не са включвали пациенти със серумен креатинин  $> 265 \mu\text{mol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

#### Съпътстващо лечение с АСЕ инхибитори 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 АКРУКС 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 кръвното налягане може да бъде особено чувствително към блокада на АТ<sub>1</sub>-рецепторите в резултат на намаления плазмен обем и активирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Следователно при пациенти на хемодиализа АКРУКС трябва да се титрира внимателно и е необходим стриктен контрол на кръвното налягане.

#### Стеноза на бъбречната артерия

Други лекарствени продукти повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително и ангиотензин II-рецепторните антагонисти (АПРА), може да повишат нивата на кръвна урея и серумен креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек. Подобен ефект може да се очаква при ангиотензин II рецепторни антагонисти.

#### Бъбречна трансплантация

Няма опит от приложението на АКРУКС при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

#### Хипотония

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

#### Анестезия и хирургично лечение

По време на анестезия и хирургично лечение при пациенти на терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА), може да се появи хипотония поради блокиране на ренин-ангиотензиновата система. Много рядко хипотонията може да бъде толкова тежка, че да наложи прилагане на интравенозни разтвори и/или вазопресори.

#### Стеноза на аортна или митрална клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

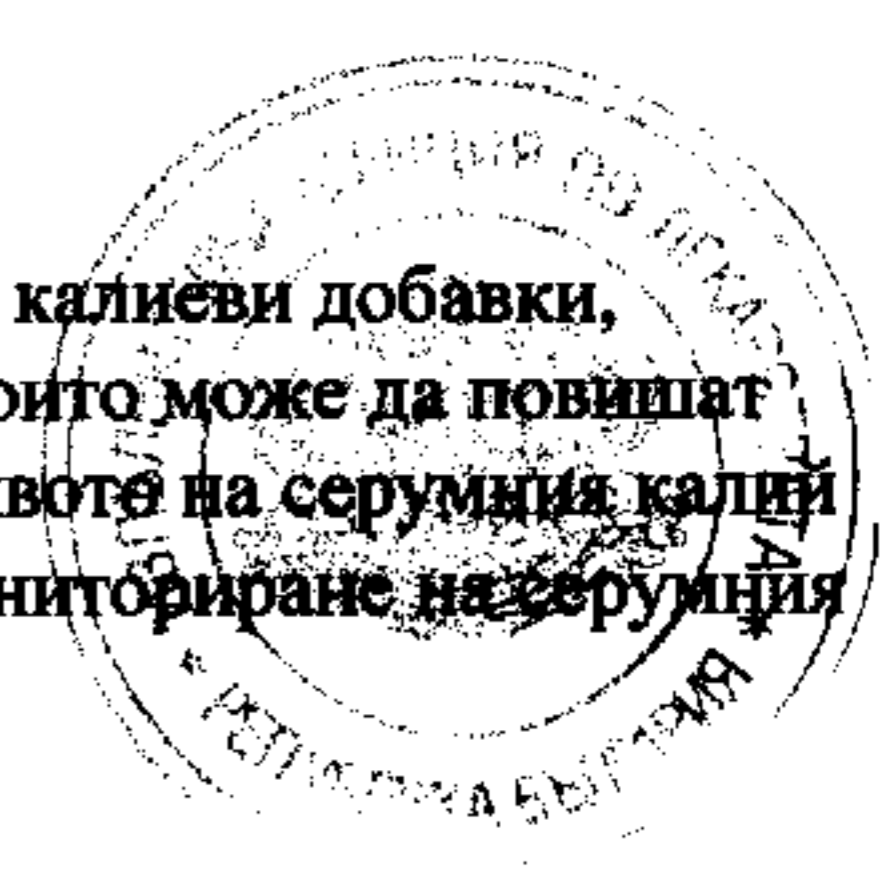
Както и за останалите вазодилататори, при пациенти с хемодинамична стеноза на аортна или митрална клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия се препоръчва особена предпазливост.

#### Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено не отговарят на терапия с антихипертензивни средства, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това не се препоръчва употребата на АКРУКС в тази популация.

#### Хиперкалиемия

Едновременното приложение на АКРУКС с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарствени продукти, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване нивото на серумния калий при пациенти с хипертония. При необходимост трябва да се предприеме мониториране на серумния калий.



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

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

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

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

#### Общи предупреждения

При пациенти, чийто сърдечен тон и бъбречна функция зависят предимно от работата на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, повлияващи тази система е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Не може да се изключи възможността от поява на подобни ефекти при АПРА. Както и при останалите антихипертензивни продукти прилагани на пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест, е възможно да се наблюдава рязко понижение на артериалното налягане, което да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

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

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

#### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АПРА. Освен ако продължаване на терапията с антагонисти на АПРА не се счита за съществена, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде прекратено незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### Педиатрична популация, включително пациенти с бъбречно увреждане

Кандесартан не е проучван при деца със скорост на гломерулна филтрация под 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (вж. точка 4.2).

При деца с възможно вътресъдово обемно изчерпване (като например пациенти, лекувани с диуретици, особено тези с увредена бъбречна функция), лечението с кандесартан трябва да започне под непрекъснато наблюдение и трябва да се обмисли даването на по-ниска начална доза (вж. точка 4.2).

При пациентки след менархе вероятността от бременност трябва да се оценява редовно. Трябва да се предоставя подходяща информация и/или да се предприемат действия за предотвратяване на риска от експозиция по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Изследваните вещества в клинични фармакокинетични проучвания са включвали хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия с тези лекарствени продукти.

Едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на готварската сол 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 литий и токсичността му. Сходен ефект може да се развие и при приложение с АПРА. Приложението на кандесартан с литий не се препоръчва. Ако комбинацията се прецени като необходима, се препоръчва стриктно мониториране на серумната концентрация на литий.

Комбинирана терапия с АПРА и нестероидни противовъзпалителни средства (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСПВС) може да отслаби антихипертензивния ефект.

Както при АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на АПРА и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) може да доведе до повишен риск от увреждане на бъбречната функция, включително възможност за поява на остра бъбречна недостатъчност и повишаване нивото на серумния калий, особено при пациенти със слаба бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. При започване на съпътстваща терапия и периодично след това, пациентите трябва да бъдат подходящо хидратирани и е необходим стриктен контрол на бъбречната функция

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).

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

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

Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозиция на ангиотензин-рецепторни блокери през първия триместър от бременността не са категорични, все пак малко повишение на риска не може да бъде изключено. Докато липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска с АПРА, може да съществуват сходни рискове за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължителната употреба на ангиотензин рецепторни блокери не се счита за изключително необходима, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно

антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При доказване на бременност, лечението с антагонисти на ангиотензин II трябва да бъде незабавно прекратено и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на АПРА през втори и трети триместър на бременността води до фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). При експозиция с АПРА след втория триместър от бременността се препоръчва провеждане на ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АПРА трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

Тъй като липсва информация относно употребата на АКРУКС по време на кърмене, АКРУКС не се препоръчва за приложение, като за предпочитане е да се използва алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или преждевременно родени бебета.

#### **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 АКРУКС е възможна поява на замаяност или отпадналост.

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

##### Лечение на хипертония

В контролирани клинични проучвания, нежеланите реакции са били леки и преходни. Общата честота на нежеланите реакции не е показала връзка с дозата или възрастта. Съотношението на пациенти спрели лечението поради поява на нежелани реакции е било сходно в групата на лечение с кандесартан цилексетил (3,1%) и тази на плацебо (3,2%).

В обобщен анализ на данни от клинични проучвания при хипертензивни пациенти, 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 замаяност/вертиго, главоболие и инфекции на дихателните пътища.

По-долу са представени нежеланите реакции от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит. Честотите на нежеланите реакции са определени както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

##### 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: Замаяност/вертиго, главоболие

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Кашлица



### *Стомашно чревни нарушения*

Много редки: Гадене

### *Хепатобилиарни нарушения*

Много редки: Повишаване стойностите 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 не се наблюдава клинично значимо влияние на АКРУКС върху стойностите на рутинните лабораторни показатели. Колкото до други инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавани са случаи на леко понижаване на хемоглобина. Като цяло не се налага рутинен контрол на стойностите на лабораторните показатели при пациенти на лечение с АКРУКС. Все пак, при пациенти с бъбречно увреждане е препоръчително периодично проследяване на нивата на серумния калий и креатинин.

### Педиатрична популация

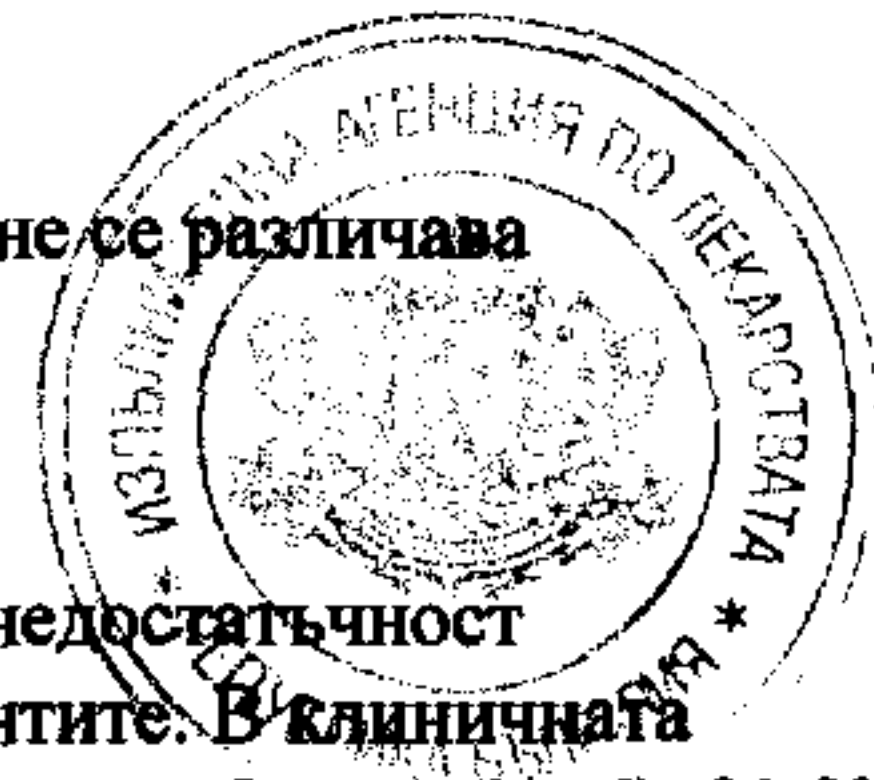
Безопасността на кандесартан е мониторирана при 255 деца и юноши с хипертония, на възраст от 6 до < 18 години, по време на 4-седмично клинично проучване за клинична ефикасност и едногодишно отворено проучване (вж. точка 5.1). При почти всички системно-органични класове, честотата на нежеланите реакции при деца е в диапазона чести/нечести. Докато характера и тежестта на нежеланите събития е подобна на тези при възрастни (виж по-горе), честотата на всички нежелани събития е по-висока при деца и юноши, по-специално:

- Главоболие, замаяност и инфекции на горните дихателни пътища са докладвани като „много чести“ ( $\geq 1/10$ ) при деца и „чести“ ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при възрастни.
- Кашлица е докладвана като „много честа“ (т.е.  $\geq 1/10$ ) при деца и „много рядка“ ( $< 1/10\ 000$ ) при възрастни.
- Обрив е докладван като „честа“ ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при деца и „много рядка“ ( $< 1/10\ 000$ ) при възрастни.
- Хиперкалиемия, хипонатриемия и отклонения в чернодробната функция са докладвани като „нечести“ ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) при деца и „много редки“ ( $< 1/10\ 000$ ) при възрастни.
- Синусова аритмия, назофарингит и пирексия са докладвани като „чести“ ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), а орофарингеална болка като „много честа“ (т.е.  $\geq 1/10$ ) при деца, но не се съобщават при възрастни. Въпреки това, те са временни и широко разпространени заболявания в детска възраст.

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

### Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите реакции на АКРУКС при пациенти със сърдечна недостатъчност съответства с фармакологията на лекарството и клиничния статус на пациентите. В клиничната програма CHARM, която сравнява кандесартан в дози до 32 mg (n = 3803) с плацебо (n = 3796), 21,0% от пациентите в групата на лечение с кандесартан цилексетил и 16,1% от пациентите в групата на плацебо са спрели лечението поради нежелани реакции. 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 инхибитори и/или спиронолактон.

По-долу са представени нежеланите реакции от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит.

#### *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: Замаяност, главоболие

#### *Съдови нарушения*

Чести: Хипотония

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Много редки: Гадене

#### *Хепатобилиарни нарушения*

Много редки: Повишени стойности 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*

Чести: Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)

#### *Лабораторни показатели*

Хиперкалиемия и бъбречно увреждане се развиват често при пациенти лекувани с АКРУКС по показание "сърдечна недостатъчност". Препоръчва се периодичен контрол на серумния креатинин и калий (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

На базата на фармакологични фактори е вероятно основната проява наблюдавана при предозиране да е симптоматична хипотония и замаяност. В индивидуални доклади за предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил), възстановяването на пациентите е било нормално.



## Контрол

При поява на симптоматична хипотония трябва да се приложи симптоматично лечение и да се контролират жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се направи инфузия за увеличаване на плазмения обем, например с изотоничен физиологичен разтвор. Симпатикомиметични лекарствени продукти може да се приложат, ако горепосочените мерки не са достатъчни. Кандесартан не се отстранява от организма чрез хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, обикновени, АТС код C09CA06.

Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон на системата ренин-ангиотензин-алдостерон и играе роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови заболявания. Също така има роля в патогенезата на хипертрофията и увреждането на крайните органи. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, регулиране на водно-солевата хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж се медираат от тип I (AT<sub>1</sub>) рецептори.

Кандесартан цилексетил е предлекарство подходящо за перорално приложение. Той бързо се превръща в активното вещество кандесартан чрез естер хидролиза при абсорбция от стомашно-чревния тракт. Кандесартан е АПРА селективен за AT<sub>1</sub> рецептори, със силна връзка и с бавна дисоциация от рецептора. Липсва агонистична дейност.

Кандесартан не инхибира АСЕ, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Няма ефект върху АСЕ, нито потенциране на брадикинин или веществото P. В контролирани клинични проучвания, сравняващи кандесартан с АСЕ инхибитори, честотата на кашлица е по-ниска при пациенти, приемащи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които се знае, че са важни в сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът на ангиотензин II (AT<sub>1</sub>) рецепторите води до дозозависимо увеличение на плазменото ниво на ренин и на нивата на ангиотензин I и ангиотензин II, както и до понижаване концентрацията на плазмения алдостерон.

## Хипертония

При хипертония кандесартан предизвиква дозозависимо, дълготрайно понижаване на артериалното кръвно налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намаляване на системната периферна резистентност, без увеличаване на рефлексна на сърдечната честота. Няма данни за сериозна или влошена хипотония от първа доза или обратен ефект след прекратяване на лечението.

След приложение на еднократна доза кандесартан цилексетил, антихипертензивният ефект обикновено се проявява в рамките на 2 часа. При продължително лечение независимо от дозата, понижаване на кръвното налягане се наблюдава в рамките на четири седмици и се запазва по време на дългосрочното лечение. Според мета-анализа, допълнителният ефект от увеличаване на дозата от 16 mg до 32 mg веднъж дневно е бил малък. Като се вземе предвид интериндивидуалната вариабилност, при някои пациенти може да се очаква по-силен ефект от обичайния.

Прием на кандесартан цилексетил веднъж дневно води до ефикасно и постепенно понижаване на кръвното налягане за период от 24 часа, с малки разлики между максималните и минималните резултати по време на дозовия интервал. Антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лозартан са били сравнени в две рандомизирани, двойно слепи проучвания при общо 1 268 пациенти с лека до умерена хипертония. Понижаването на кръвното налягане (систолично/диастолично) е

било 13,1/10,5 mmHg с кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и 10,0/8,7 mmHg с лозартан калий 100 mg веднъж дневно (разлика в намалението на кръвното налягане 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

При едновременен прием на кандесартан цилексетил с хидрохлоротиазид се наблюдава допълнително понижаване на кръвното налягане. Потенциране на антихипертензивния ефект се наблюдава и при комбиниране на кандесартан цилексетил с амлодипин или фелодипин.

Лекарствените продукти, блокиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система са с по-слабо изразен антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (обикновено при популация с ниско съдържание на ренин), отколкото при нечернокожи пациенти. Това е валидно за кандесартан. В едно отворено клинично проучване с 5 156 пациенти с диастолна хипертония, понижаването на кръвното налягане с кандесартан е било значително по-слабо при чернокожи, отколкото при нечернокожи пациенти (14,4/10,3 mmHg срещу 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Кандесартан увеличава бъбречния кръвоток като или не повлиява гломерулната филтрация, или я повишава, но понижава бъбречно-съдовото съпротивление и филтрационната фракция. В 3-месечно клинично проучване при хипертонични пациенти с диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил е понижило уринната екскреция на албумин (съотношение албумин/креатинин, средно 30%, 95% CI 15-42%). Към настоящия момент няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресията на диабетна нефропатия.

Ефектите от прием на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценени в едно рандомизирано клинично проучване с 4 937 пациенти в старческа възраст (възраст 70-89 години; 21% на възраст 80 години или повече), с лека до умерена хипертония проследявани средно в продължение на 3,7 години (Проучване за разпознаване и прогнозиране при пациенти в старческа възраст). Пациентите са получавали кандесартан цилексетил или плацебо, като при необходимост е било добавено друго антихипертензивно лечение. Кръвното налягане се е понижило от 166/90 на 145/80 mmHg в групата с кандесартан и от 167/90 до 149/82 mmHg в контролната група. Не се е наблюдавала статистически значима разлика в първичната крайна точка или големи сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдови заболявания, нефатален инсулт и нефатален инфаркт на миокарда). Наблюдавани са 26,7 събития на 1 000 пациент-години в групата с кандесартан срещу 30,0 събития на 1 000 пациент-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06,  $p = 0,19$ ).

### Сърдечна недостатъчност

Лечението с кандесартан цилексетил понижава смъртността, понижава броя на хоспитализирани пациенти със сърдечна недостатъчност и подобрява симптомите при пациенти с левокамерна систолна дисфункция, както се вижда от програмата Кандесартан при Сърдечна недостатъчност - Оценка на намаляване на смъртността и заболеваемостта (CHARM).

Тази плацебо контролирана, двойно сляпа програма за проучване на хроничната сърдечна недостатъчност (ХСН) при пациенти с NYHA функционален клас II до IV, се състои от три отделни изпитвания: CHARM-Alternative ( $n = 2\ 028$ ) при пациенти с ЛФИ (левокамерна фракция на изтласкване)  $\leq 40\%$  нелекувани с ACE инхибитор поради непоносимост (главно вследствие на кашлица, 72%), CHARM-Added ( $n = 2\ 548$ ) при пациенти с ЛФИ 40% лекувани с ACE инхибитор, както и CHARM-Preserved ( $n = 3\ 023$ ) при пациенти с ЛФИ  $> 40\%$ . Пациенти на оптимално лечение с ХСН отначало са били рандомизирани на плацебо или кандесартан цилексетил (титриран от 4 mg или 8 mg веднъж дневно до 32 mg веднъж дневно или най-високата поносима доза, средна доза 24 mg) и проследявани за среден период от време 37,7 месеца. След 6 месеца лечение, 63% от пациентите, които все още са приемали кандесартан цилексетил (89%) са били достигнали целева доза от 32 mg.

В CHARM-Alternative, съставната крайна точка на смъртност поради сърдечно-съдови заболявания или първа ХСН хоспитализация е била значително намалена с кандесартан в сравнение с плацебо (съотношение на риска (CP) 0,77, 95% CI: 0,67 до 0,89,  $p < 0,001$ ). Това съответства на относително

понижаване на риска с 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). Четиринадесет пациенти е трябвало да бъдат лекувани по време на проучването, за да бъде предотвратена смъртта на един пациент от сърдечно-съдово събитие или неговата хоспитализация за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка на общата смъртност или първата ХСН хоспитализация също е била значително понижена с кандесартан, СР 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). Компонентите и на смъртността и на заболяемостта (ХСН хоспитализация) за тези съставни крайни точки са допринесли за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил е довело до подобряване на NYHA функционален клас ( $p = 0,008$ ).

В CHARM-Added, съставната крайна точка на смъртност при сърдечно-съдовите заболявания или първата ХСН хоспитализация е била значително понижена с кандесартан в сравнение с плацебо, СР 0,85 (95% CI: 0,75 до 0,96,  $p < 0,011$ ). Това съответства на относителното намаляване на риска от 15%. 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). Двадесет и три пациенти е трябвало да бъдат лекувани по време на проучването, за да бъде предотвратена смъртта на един пациент от сърдечно-съдово събитие или неговата хоспитализация за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка на общата смъртност или първата ХСН хоспитализация е била значително понижена с кандесартан, СР 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). Компонентите от тези съставни крайни точки, смъртността и заболяемостта са допринесли за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил е довело до подобряване на NYHA функционален клас ( $p = 0,020$ ).

В CHARM-Preserved не е постигнато статистически значимо намаление в съставната крайна точка на сърдечно-съдови заболявания или при първата ХСН хоспитализация, СР 0,89 (95% CI: 0,77 до 1,03,  $p = 0,118$ ).

Общата смъртност не е била статистически значима при отделно разглеждане на всяко едно от трите CHARM проучвания. Въпреки това, общите причини за смъртността са класифицирани в сборни групи от популации, CHARM-Alternative и CHARM-Added, СР 0,88 (95% CI: 0,79 до 0,98,  $p = 0,018$ ), и всичките три изпитвания, СР 0,91 (95% CI: 0,83 до 1,00,  $p = 0,055$ ).

Положителните ефекти на кандесартан са били системно проявявани без връзка с възрастта, пола и съпътстващото лечение. Кандесартан е с доказана ефикасност и при пациенти на съпътстващо лечение с бета-блокери и АСЕ инхибитори, като ефикасността не зависи от това дали пациентите са приемали АСЕ инхибитори в целевата доза препоръчана в насоките за лечение.

При пациенти с ХСН и депресирана левокамерна систолна функция (левокамерна фракция на изтласкване, ЛФИ  $\leq 40\%$ ), кандесартан понижава системното съдово съпротивление и белодробното капилярно налягане, повишава активността на плазмения ренин и ангиотензин II концентрацията, и понижава нивото на алдостерона.

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

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

Антихипертензивните ефекти на кандесартан са оценени при хипертензивни деца на възраст 1 до < 6 години и 6 до < 17 година в две рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови, 4-седмични проучвания с променлива доза.

При деца на възраст 1 до < 6 години, 93 пациенти, 74% от които са имали бъбречно заболяване, са рандомизирани да получават перорална доза кандесартан цилексетил суспензия 0,05, 0,20 или 0,40 mg/kg веднъж дневно. Основният метод на анализ е наклона на промяната в систоличното кръвно налягане (СКН) като функция от дозата. СКН и диастоличното кръвно налягане (ДКН) се понижават с 6,0/5,2 до 12,0/11,1 mmHg спрямо базовата стойност в трите дози на кандесартан цилексетил. Тъй като обаче няма група на плацебо, действителният размер на ефекта върху кръвното налягане остава неопределен, което затруднява заключението за съотношението полза-риск в тази възрастова група.

При деца на възраст 6 до < 17 години, 240 пациенти са рандомизирани да получават или плацебо, или ниски, средни или високи дози кандесартан цилексетил в съотношение 1:2:2:2. За деца с тегло < 50 kg, дозите кандесартан цилексетил са 2, 8, или 16 mg веднъж дневно. При деца с тегло > 50 kg, дозите кандесартан цилексетил са 4, 16 или 32 mg веднъж дневно. В пулови дози, кандесартан намалява СКН с 10,22 mmHg ( $p < 0,0001$ ) и ДКН ( $P = 0,0029$ ) с 6,56 mmHg спрямо базовата линия. В групата на плацебо има също намаление с 3,667 mmHg на СКН ( $p = 0,0074$ ) и 1,80 mmHg за ДКН ( $p = 0,0992$ ) спрямо базовата стойност. Независимо от големия плацебо ефект, всички отделни дози кандесартан (и всички пулови дози) значително превъзхождат плацебо. Максимален отговор в понижаване на кръвното налягане при деца под и над 50 kg се достига при дози съответно 8 mg и 16 mg, като след тази точка ефектът постига плато.

От включените в проучването, 47% са чернокожи пациенти и 29% са жени; средната възраст +/- стандартното отклонение (SD) е 12,9 +/- 2,6 години. При деца на възраст 6 до < 17 години има тенденция за по-малък ефект върху кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти.



## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция и разпределение

След перорално приложение, кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40% след прием на перорален разтвор кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на таблетките в сравнение със същия перорален разтвор е приблизително 34%, с много малка вариабилност. Очакваната абсолютната бионаличност на таблетката е 14%. Максимална серумна концентрация ( $C_{max}$ ) се достига средно до 3 - 4 часа след прием на таблетка. Серумните концентрации на кандесартан се повишават линейно с увеличаване на дозите в терапевтичния дозов интервал. Не се наблюдават различия във фармакокинетиката на кандесартан поради възрастта. Зоната под серумната концентрация *спрямо* кривата на времето (AUC) на кандесартан не се влияе значително от храната. Кандесартан е силно свързан с плазмените протеини (повече от 99%). Видимият 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 непроменен главно чрез урината и жлъчката, и само в малка степен чрез чернодробния метаболизъм (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. Няма натрупване вследствие на многократни дози.

Общият плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, с бъбречен клирънс от около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминиране на кандесартан се извършва чрез гломерулна филтрация и чрез активна тубулна секреция. След перорално приложение на маркиран с  $^{14}C$  кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се отделя в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато около 56% от дозата се открива във фекалиите като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

#### Специални популации

При пациенти в старческа възраст (над 65 години),  $C_{max}$  и AUC на кандесартан са увеличени с около 50% и 80% съответно, в сравнение с по-млади индивиди. Въпреки това, реакцията на кръвното налягане и честотата на нежеланите лекарствени реакции са сходни след прием на доза АКРУКС както при млади така и при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

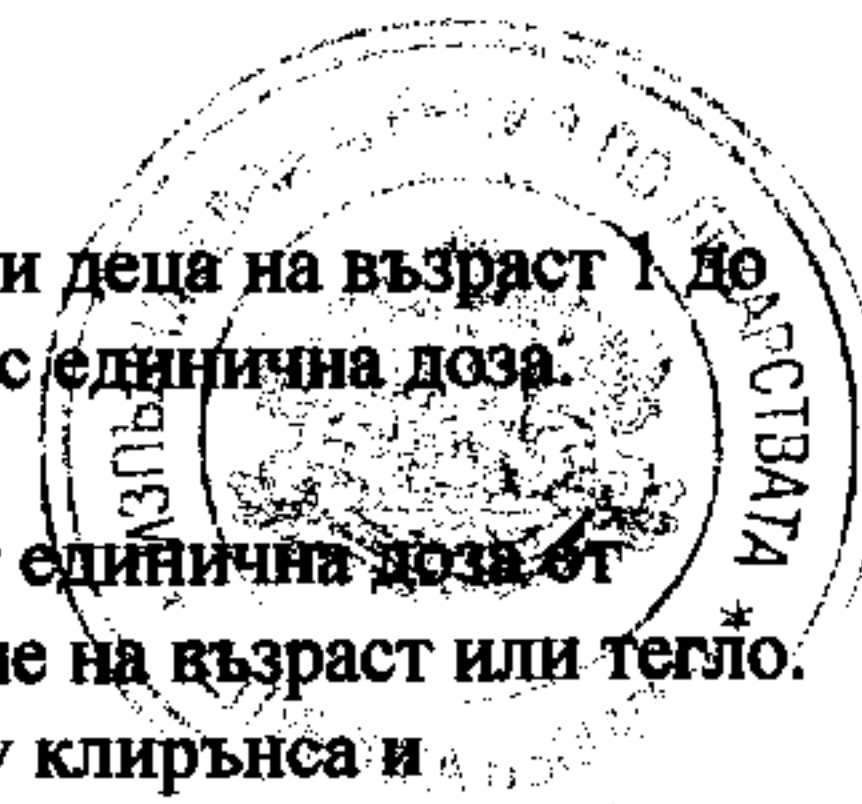
При пациенти с лека до умерено тежка бъбречна недостатъчност,  $C_{max}$  и AUC на кандесартан са се увеличили при многократно приложение с приблизително 50% и 70% съответно, а  $t_{1/2}$  не се е променило в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност са около 50% и 110%. Терминалният  $t_{1/2}$  на кандесартан е бил приблизително двоен при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност. AUC на кандесартан при пациенти на хемодиализа е била сходна с тази при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

В две клинични проучвания, като и в двете са включени пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, се е установило 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 при хипертензивни деца на възраст 1 до < 6 години и 6 до < 17 години в две отделни фармакокинетични проучвания с *еднична доза*.

При деца на възраст 1 до < 6 години, 10 деца с тегло 10 до < 25 kg получават *еднична доза* от 0,2 mg/kg перорална суспензия. Няма връзка между  $C_{max}$  и AUC по отношение на възраст или тегло. Не са събирани данни за клирънс; поради това вероятността за връзка между клирънса и теглото/възрастта при тази популация не е известна.



При деца на възраст 6 до < 17 години, 22 деца са получили единична доза от 16 mg таблетка. Няма връзка между  $C_{max}$  и AUC по отношение на възрастта. При теглото обаче изглежда съществува значима връзка с  $C_{max}$  ( $p = 0,012$ ) и AUC ( $p = 0,011$ ). Не е събрана информация за клирънс, поради това вероятността за връзка между клирънса и теглото/възрастта при тази популация не е известна. Деца на възраст > 6 години са с експозиция подобна на тази при възрастни, получили същата доза.

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

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма доказателства за нетипична системна или органна токсичност при клинично определени дози. В предклинични проучвания за безопасност проведени при мишки, плъхове, кучета и маймуни, кандесартан във високи дози е повлиял върху бъбреците и параметрите на червените кръвни клетки. Кандесартан е понижил броя на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Кандесартан е повлиял върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубуларна дистензия, базофилна тубули; повишени плазмени концентрации на урея и креатинин), което може да се дължи на хипотоничния ефект, водещ до промени в бъбречната перфузия. Освен това, кандесартан е предизвикал хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се че тези промени са били причинени от фармакологичното действие на кандесартан. Хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки изглежда няма връзка с терапевтичните дози на кандесартан при хора.

Фетотоксичност е била наблюдавана в края на бременността (вж. точка 4.6).

Данни от *in vitro* и *in vivo* проучване за мутагенност са показали, че кандесартан няма мутагенен или кластогенен ефект при клинично приложение. Няма доказателство за канцерогенност.

При предклинични проучвания с нормотензивни новородени и млади плъхове, кандесартан причинява намаление на телесното тегло и теглото на сърцето. Както при възрастните животни, счита се, че тези ефекти са резултат от фармакологичното действие на кандесартан. При най-ниската доза от 10 mg/kg експозицията на кандесартан е между 12 и 78 пъти нивото, установено при деца на възраст 1 до < 6 години, които са получили кандесартан цилексетил в доза 0,2 mg/kg и 7 до 54 пъти откриваните при деца на възраст 6 до < 17 години, които са получили кандесартан цилексетил в доза 16 mg. Тъй като при тези проучвания не е идентифицирано ниво без наблюдаван ефект, границата на безопасност за ефект върху теглото на сърцето и клиничното значение на находката не са известни.

Системата ренин-ангиотензин-алдостерон играе критична роля във вътрематочното развитие на бъбрека. Доказано е, че блокадата на системата ренин-ангиотензин-алдостерон води до абнормно развитие на бъбрека при много млади мишки. Прилагането на лекарства, които действат директно върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон, може да променя нормалното развитие на бъбрека. Поради това, деца на възраст под 1 година не трябва да получават кандесартан (вж. точка 4.3).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев докузат  
Натриев лаурилсулфат  
Кармелоза калций  
Прежелатинирано царевично нишесте  
Хидроксипропилцелулоза  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат (E572)  
Железен оксид, червен (E172)



## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

## **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PVdC алуминиев блистер със 7, [10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1 таблетка еднодозова опаковка, 56, 60, 84, 90, 98, 100] таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

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

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. "Н.В. Гогол" 15, ет. 1  
София 1124  
България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П-23570  
Рег. № 20100531

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

Дата на първо разрешаване: 16 август 2010 г.  
Дата на последно подновяване: 08 октомври 2013 г.

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

