

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20150104</u>
Разрешение № <u>BG/41/16-50029</u>
Одобрение № <u>123-03-2020</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кантаб Плюс 16 mg /12,5 mg таблетки
Cantab Plus 16 mg /12,5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие: всяка таблетка съдържа 73,850 mg лактоза монохидрат (*Lactose monohydrate*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Светложълти продълговати таблетки, с делителна черта от едната старна и гравирани надпис Нобел от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кантаб Плюс е показан за:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, при които не се постига оптимален контрол на артериалното налягане чрез монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на Кантаб Плюс е една таблетка веднъж дневно.

Препоръчва се дозово титриране с отделните компоненти - кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид.

Обичайно антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици след започване на лечението.

Когато е клинично приемливо, може да се вземе предвид директно преминаване от монотерапия към лечение с Кантаб Плюс.

Препоръчва се дозово титриране на кандесартан цилексетил при преминаване от монотерапия с хидрохлоротиазид. Кантаб Плюс може да се прилага на пациенти, чието кръвно налягане не е оптимално контролирано с монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид или с приемането на Кантаб Плюс в по-ниски дози.

Обичайно антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици от започване на лечението.



Специални популации пациенти

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на дозата.

Пациенти с вътресъдово обемно изчерпване

При рискови за развитие на хипотония пациенти, каквито са тези с евентуално обемно изчерпване, се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил (при тях може да се има предвид начална доза на кандесартан цилексетил от 4 mg).

Пациенти с бъбречно увреждане

В тази популация се предпочитат бримкови пред тиазидни диуретици. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min/1, 73 m² телесна повърхност (ТП)), преди да се започне лечение с Кантаб Плюс. При тези пациенти препоръчителната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg.

Кантаб Плюс е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, при които креатининовия клирънс е < 30 ml/min/1, 73 m² ТП (вж. точка 4.3).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил, преди да се започне лечение с Кантаб Плюс. При тези пациенти препоръчваната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза Кантаб Плюс е противопоказан (вж. точки 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Кантаб Плюс при деца на възраст от новородени до 18 години все още не са установени.

Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално.

Кантаб Плюс може да се приема както на гладно, така и след хранене.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от приема на храна.

Не е установено клинично значимо взаимодействие между хидрохлоротиазид и храната.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества (кандесартан цилексетил и/или хидрохлоротиазид) или към някое от помощните вещества, или към активни вещества, производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е активно вещество, производно на сулфонамидите).
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1, 73 m² ТП).
- Рефрактерна хипокалиемия и хиперкалциемия.
- Подагра.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане/бъбречна трансплантация

В тази популация се препоръчва използването на бримковите пред тиазидните диуретици. Затова когато Кантаб Плюс се използва при пациенти с нарушена бъбречна функция е необходимо проследяване на нивата на калий в кръвта, на серумния креатинин и пикочната киселина. Няма опит по отношение приложението на Кантаб Плюс при пациенти след извършена бъбречна трансплантация.

Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на бъбречна артерия на единствен бъбрек, ангиотензин II рецепторните антагонисти (АТ2 рецепторните антагонисти), могат да повишат нивата на кръвната урея и на креатинина в серума.

Анестезия и оперативни интервенции

При пациенти, които са лекувани с ангиотензин II рецепторните антагонисти, по време на анестезия и оперативни интервенции е възможна хипотония поради блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Много рядко, хипотонията може да е тежка и да изисква интравенозни вливания и/или приложение на вазопресори.

Вътресъдово обемно изчерпване

При пациенти с вътресъдово обемно и/или натриево изчерпване може да се развие симптоматична артериална хипотония, каквато е описана при приложение на други средства повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на Кантаб Плюс, докато това състояние не се овладее.

Анестезия и операции

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

Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, защото при тях незначителни промени във водно-електролитния баланс е възможно да провокират настъпването на хепатална кома. Липсва клиничен опит с Кантаб Плюс при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна и митрална стеноза (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

При пациенти страдащи от хемодинамично значима аортна или митрална стеноза, или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, се препоръчва използването на Кантаб Плюс, както и на други вазодилататори, да се извършва с повишено внимание.

Първичен хипералдостеронизъм

Като цяло пациентите с първичен хипералдостеронизъм не отговарят на лечението с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо употребата на Кантаб Плюс в тази популация не се препоръчва.



Електролитни нарушения

Серумните електролити трябва да се изследват на подходящи интервали. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да предизвикат развитие на електролитни нарушения – хиперкалциемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия и хипохлоремична алкалоза.

Тиазидните диуретици могат да причинят намаляване на уринната секреция на калций и да предизвикат периодично леко повишаване на концентрацията на калций в серума.

Изразената хиперкалциемия може да е белег на неизявен хиперпаратиреоидизъм. Преди започване на лечение с тиазиди трябва да се изследва функцията на околощитовидните жлези.

Хидрохлоротиазид повишава дозозависимо уринната екскреция на калий, което може да доведе до развитие на хипокалиемия. Счита се, че този ефект е по-слабо изразен при прием на комбинацията – хидрохлоротиазид и кандесартан цилексетил.

При пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с по-силно изразена диуреза, при пациенти приемащи кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АКТХ) и при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити, рискът за развитие на хипокалиемия е по-голям. Тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до развитие на хипомагнезиемия.

Лечението с кандесартан цилексетил може да предизвика хиперкалиемия, особено при пациенти със сърдечни и/или бъбречни увреждания. Едновременното приложение на Кантаб Плюс с калий-пестящи диуретици, калиеви препарати или заместители на готварската сол, както и с други лекарствени продукти, които биха могли да повишат серумната концентрация на калий (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на калия в серума. При нужда серумната концентрация на калий трябва да се контролира.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидните диуретици могат да нарушат глюкозния толеранс. Това трябва да се има предвид при пациенти с диабет, защото може да се наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително и на инсулина. По време на лечение с тиазидни диуретици може да се манифестира латентен диабет.

Наблюдавана е връзка между приема на тиазидни диуретици и повишаване на концентрацията на холестерол и триглицериди. При дозите, които се съдържат в Кантаб Плюс, са наблюдавани само минимални ефекти.

Тиазидните диуретици предизвикват повишаване на концентрацията на пикочна киселина в серума и при предразположени пациенти могат да провокират развитието на подагра.

При употребата на Кантаб Плюс тези ефекти са минимални.

Фоточувствителност

Има съобщения за реакции на фоточувствителност по време на лечението с тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако се развие реакция на фоточувствителност, се препоръчва да се спре лечението. Ако възобновяването на лечението е крайно необходимо, се препоръчва предпазване на кожните зони, които са изложени на слънчеви лъчи или на изкуствена УВ светлина.

Общи

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят главно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдена недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), има съобщения, че лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система, включително АИРБ, е свързано с остра хипотония, азотемия, ологурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност. Както при всички антихипертензивни средства, голямото понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или артеросклеротична мозъчно-съдова болест може да доведе до развитие на инфаркт на миокарда или



на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид могат да се развият както при пациенти с анамнеза за алергия или бронхиална астма, както и при пациенти без такава анамнеза, но при първите вероятността е по-голяма.

При употреба на тиазидни диуретици има съобщения за екзацербация или отключване на системен лупус еритематодес.

Антихипертензивният ефект на Кантаб Плюс може да се потенцира от други антихипертензивни средства.

Кантаб Плюс съдържа лактоза монохидрат.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, галактозна непоносимост, Лаар лактозен дефицит или глюкозо – галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този продукт.

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти не се смята за крайно необходимо, пациентките, които смятат да забременеят, трябва да преминат на лечение с алтернативно антихипертензивно средство, което е с доказана безопасност по време на бременност.

При установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да спре незабавно и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съединенията, изследвани в клинични фармакокинетични проучвания, включват варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол /левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин. В тези проучвания не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Може да се очаква калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид да се потенцира от други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, производни на салициловата киселина, стероиди, АКТХ).

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

Индуцираните от диуретици хипокалиемия и хипомагнезиемия предразполагат към развитие на потенциални кардиотоксични ефекти на дигиталисовите гликозиди и антиаритмичните препарати. Препоръчва се периодичен контрол на серумния калий, когато Кантаб Плюс се прилага с такива лекарствени продукти, както и със следните лекарствени продукти, които могат да предизвикат „*torsades de pointes*”:

- Антиаритмични препарати от клас I a - хинидин, хидрохинидин, дизопирамид;
- Антиаритмични препарати от клас III - амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид;
- Някои антипсихотици - тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол;
- Други – бепридил, цизаприд, дифеманил, халофантрин, кетансерин, мизоластемид, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин, еритромицин.



При едновременното приемане на литиеви препарати с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и хидрохлоротиазид има съобщения за обратимо повишаване на серумната концентрация на литий, както и прояви на токсичност. Има съобщения за подобен ефект и при прием с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Поради това, приложението на кандесартан и хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва. Ако приложението на тази комбинация се окаже необходимо, се препоръчва внимателен контрол на серумната концентрация на лития.

При едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (т.е. селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 g/дневно) и неселективни НСПВС) може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект.

Както и при АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на АПРБ и НСПВС представлява риск за влошаване на бъбречната функция, развитие на бъбречна недостатъчност, както и за повишаване нивата на серумния калий, особено при пациенти с предварително нарушена бъбречна функция. Тази комбинация трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и по време на терапията трябва да се извършва проследяване на бъбречната функция, както и периодично след това.

Диуретичният, натрийуретичният и антихипертензивният ефект на хидрохлоротиазид се подтискат от НСПВС.

Резорбцията на хидрохлоротиазид се подтиска от колестипол или колестирамин.

Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти (напр. тубокурарин).

Тиазидните диуретици могат да повишат серумната концентрация на калий поради понижаването на екскрецията му. Ако е необходимо да се предпише хранителна добавка, съдържаща калций, или витамин D, трябва да се следи серумната концентрация на калций и дозата да се коригира според нея.

Възможно е тиазидите да потенцират хипергликемизиращия ефект на бета-блокери и на диазоксид.

Възможно е тиазидните диуретици да повишат риска за развитие на нежелани реакции при прием на амантадин.

Възможно е анихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден) да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез подтискане на стомашно-чревния мотилитет и забавяне на стомашното изпразване.

Възможно е тиазидните диуретици да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират миелосупресивния им ефект.

При едновременен прием с алкохол, барбитурати или анестетици може да се утежни ортостатичната хипотония.

Лечението с тиазиден диуретик може да влоши глюкозния толеранс. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително и на инсулин.



Метформин трябва да се прилага с повишено внимание поради риска от развитие на лактоацидоза, индуцирана от евентуална бъбречна недостатъчност, свързана с прием на хидрохлоротиазид.

Хидрохлоротиазид може да предизвика отслабване на отговора към действието на пресорните амини (напр. адреналин), но не до степен на липса на пресорен ефект.

Хидрохлоротиазид може да повиши риска за развитие на остра бъбречна недостатъчност, особено при приложение на йодни контрастни вещества във високи дози.

Едновременното лечение с циклоспорин повишава риска от развитие на хиперурикемия и усложнения от типа на подагра.

Едновременното лечение с баклофен, амифостин, трициклични антидепресанти или невролептици може да доведе до потенциране на антихипертензивния ефект и индуциране на хипотония.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва приема на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). По време на втория и трия триместър на бременността, приема на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни, касаещи риска от тератогенен ефект след прием на ACE инхибитор през първия триместър от бременността не са еднозначни, но все пак не може да се изключи леко повишаване на риска. Макар да няма контролирани епидемиологични данни, касаещи риска при прием на АПРА, при този клас лекарства може да съществува подобен риск. Освен ако продължаването на лечението с АПРА не се смята за крайно необходимо, 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 предприеме алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на АПРА през втория и третия триместър на бременността има фетотоксичен ефект (намалена бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хеперкалиемия) (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

Хидрохлоротиазид

Клиничният опит касаещ риска от прием на хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, може да се очаква, че приема му през втория и третия триместър на бременността е вероятно да компроментира фето-плацентарната перфузия и да се изрази в орху



плода и новороденото като иктер. Възможни са нарушения на водно-електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага, при отоци по време на бременност и гестационна хипертония, поради риск от понижаване на плазмения обем и плацетарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при есенциална хипертрофия при бременни жени, освен в случаите, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Ангиотензин II Рецепторни антагонисти (AT2 рецепторни антагонисти):

Понеже липсва информация, касаеща употребата на Кантаб Плюс по време на кърмене, приложението на Кантаб Плюс не се препоръчва, като за предпочитане лечение с алтернативни лекарствени средства, които имат установен профил на безопасност при кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Хидрохлоротиазид:

При хора хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малко количество. Тиазидите във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза, могат да инхибират образуването на кърма.

Използването на Кантаб Плюс по време на кърмене не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се имат предвид редките случаи на замайване или отпадналост по време на лечението с Кантаб Плюс.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролираните клинични проучвания на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид нежеланите реакции са леки и преходни. Случаите на отпадане поради нежелани реакции със сходна честота в групите на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (2,3-3,3%) и плацебо (2,7-4,3%).

В клиничните проучвания на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид нежеланите реакция са сведени до такива, за които има по-ранни съобщения при кандесартан цилексетил и/или хидрохлоротиазид.

В дадената таблица по-долу са представени нежеланите реакции от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит. В сборен анализ на данните от клиничните проучвания при пациенти с артериална хипертония нежеланите реакции към кандесартан цилексетил са дефинирани според честотата на възникване при прием на кандесартан цилексетил, надвишаваща с поне 1% честотата при прием на плацебо.

Използваните в таблиците в точка 4.8 честоти са както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инвестиции	Чести	Респираторна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната	Много редки	Левкопения, неутропения



система		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
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишаване на чернодробните ензими, отклонения в чернодробната функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиедем, обрив, уртикария, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при предразположени пациенти (вж. точка 4.4)

В дадената таблица по-долу са представени нежеланите реакции при монотерапия с хидрохлоротиазид, обикновено в доза от 25 mg или по-висока.

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, костно-мозъчна супресия, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия и хипокалиемия)
Психични нарушения	Редки	Нарушения на съня, безпокойство, депресия
Нарушения на нервната система	Чести	Прималяване, вертиго
	Редки	Парестезии
Нарушения на очите	Редки	Преходно замъглено виждане
Сърдечни нарушения	Редки	Аритмии
Съдови нарушения	Нечести	Ортостатична хипотония
	Редки	Некротизиращ ангина (васкулит, кожен васкулит)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Респираторен дистрес (включително пневмония и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Анорексия, загуба на апетит, стомашно дразнене, диария, констипация
	Редки	Панкреатит



Хепатобилиарни нарушения	Редки	Иктер (интрахепатален холестатичен иктер)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив, уртикария, реакции на фоточувствителност
	Редки	Токсична епидермална некролиза, реакции от типа на кожен лупус еритематодес, рецидив на кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Глюкозурия
	Редки	Нарушена бъбречна функция и интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Слабост
	Редки	Фебрилитет
Изследвания	Чести	Повишаване стойностите на холестерола и триглицеридите
	Редки	Повишаване на стойностите на уреята и креатина в серума

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 директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8
Тел.: +359 2 8903417
Ел. Поща: bda@bda.bg
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

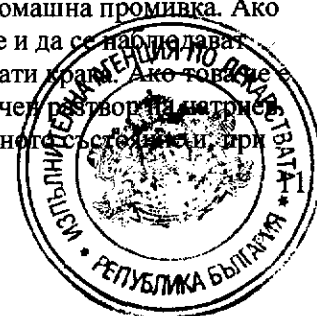
Въз основа на фармакологични съображения, изглежда вероятно основните прояви на предозиране на кандесартан цилексетил да бъдат симптоматична хипотония или замайване. В отделните съобщения за предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на пациентите протича без усложнения.

Основните симптоми на предозиране на хидрохлоротиазид са остра загуба на течности и електролити. Могат да се наблюдават и симптоми като замайване, хипотония, жажда, тахикардия, камерни аритмии, седация/нарушено съзнание и мускулни крампи.

Лечение

Липсва конкретна информация относно предозирането на Кантаб Плюс. Все пак, в случай на предозиране се предлагат дадените по-долу мерки.

При тези прояви трябва да се обмисли индуцирането на повръщане или стомашна промивка. Ако се развие изявена хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се наблюдават жизнените показатели. Пациентът следва да се постави по гръб, с повдигнати крака. Ако това е достатъчно, плазмения обем трябва да се повиши чрез вливане на изотоничен разтвор на натриев хлорид. Трябва да се изследват серумните електролити и алкално-киселинното състояние, при



нужда, да се коригират. Ако изброените мерки не са достатъчни, може да се прилагат и симпатикомиметици.

Кандесартан не се отстранява чрез хемодиализа. Не е известно до каква степен хидрохлоротиазид се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти +диуретици
АТС код: C09DA06

Ангиотензин II е основния вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и има роля в патофизиологията на хипертонията и други сърдечно-съдови нарушения. Той също така играе роля в патогенезата на терминалната органна хипертрофия и терминалното органно увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране освобождаването на алдостерон, регулация на електролитната и водната хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж, се медираат чрез рецептора от тип 1 (AT1).

Кандесартан цилексетил е пролекарство.

При перорален прием, в процеса на резорбция в гастроинтестиналния тракт кандесартан цилексетил се хидролизира (естерна хидролиза) до активното вещество кандесартан.

Кандесартан е АПРБ, селективен по отношение на AT1 рецепторите, който се свързва здраво и се отделя бавно от рецептора. Той няма миметична активност.

Кандесартан не повлиява АСЕ или други ензимни системи, които обикновено са свързани с използването на АСЕ инхибитори. Понеже не оказват ефект върху разграждането на кинините, нито върху метаболизма на други съединения – като субстанция Р, е малко вероятно да се очаква АПРБ да се свързват с кашлица. В контролираните клинични проучвания, сравняващи кандесартан цилексетил с АСЕ инхибитори, честотата на развитие на кашлица при пациентите, приемащи кандесартан цилексетил, е по-ниска. Кандесартан не се свързва към или блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които да е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът спрямо AT1 рецепторите води до дозозависимо повишаване на плазмената концентрация на ренин, ангиотензин I и ангиотензин II, и понижаване плазмената концентрация на алдостерон.

Ефектите на кандесартан цилексетил при прием на количества от 8 mg до 16 mg (средна доза 12 mg) еднократна дневна доза, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценени при рандомизирано клинично проучване, включващо 4 937 пациенти в старческа възраст (70-89 години, 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерено тежка хипертония, проследявани в продължение на 3,7 години. Пациентите са приемали кандесартан цилексети или плацебо с добавяне при нужда на друго антихипертензивно средство.

Артериалното налягане показва понижаване от 166/90 на 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 до 149/82 mmHg в групата на плацебо.

По отношение на първичната крайна точка – значими сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нефатален инсулт и нефатален инфаркт на миокарда) няма статистически значима разлика. В групата на кандесартан инцидентите са 26,7 на 1000 пациента годишно, а в контролната група – 30,0 на 1000 пациента годишно (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,04).



Хидрохлоротиазид инхибира активната реабсорбция на натрий, главно в дисталните туболи и стимулира екскрецията на натрий, хлор и вода. Бъбречната екскреция на калий и магнезий се повишава дозозависимо, докато реабсорбцията на калций се повишава. Хидрохлоротиазид понижава плазмения обем и обема на извънклетъчната течност, понижава минутния обем на сърцето и артериалното налягане. При дългосрочно лечение понижено периферно съпротивление допринася за понижаването на артериалното налягане.

Големи клинични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска за сърдечно-съдова заболяемост и смъртност.

Кандесартан и хидрохлоротиазид имат адитивен антихипертензивен ефект.

При пациенти с артериална хипертония приема на Кантаб Плюс води до дозозависимо и продължително понижаване на артериалното налягане без рефлекторно повишаване на сърдечната честота. Няма данни за сериозен или прекомерен хипотензивен ефект на първата доза или ребаунд ефект след спиране на лечението. След прилагане на еднократна доза Кантаб Плюс като цяло антихипертензивния ефект започва да се проявява в рамките на 2 часа. Оптимален ефект се постига в рамките на 4 седмици, като в хода на дългосрочно лечение се запазва. Кантаб Плюс еднократно дневно осигурява ефективно и равномерно понижаване на артериалното налягане за период от 24 часа, с малка разлика между ефекта при максималната и при най-ниската концентрация в рамките на интервала на прилагане.

В двойно-сляпо рандомизирано проучване Кантаб Плюс 16 mg/12,5 mg еднократно дневно показва понижаване на артериалното налягане в значимо по-голяма степен и постигане на контрол при значимо повече пациенти, отколкото при използване на комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид 50 mg/12,5 mg еднократно дневно.

В двойно-слепи, рандомизирани проучвания, честотата на нежеланите реакции, особено на кашлица, е по-ниска при лечение с Кантаб Плюс, отколкото при лечение с комбинации от АСЕ инхибитори и хидрохлоротиазид.

В две клинични проучвания (рандомизирани, двойно-сляпи, плацебо-контролирани, с успоредни групи) включващи съответно 275 и 1 524 рандомизирани пациенти, приемът на комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид в дози 32 mg/12,5 mg и 32 mg/25 mg води до понижаване на артериалното налягане съответно с 22/15 mmHg и 21/14 mm Hg, като показва значително по-висока ефективност от тази на съответните компоненти по отделно.

В рандомизирано, двойно-сляпо, клинично проучване с успоредни групи, е установено, че добавянето на 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид към дневната доза от 32 mg кандесартан цилексетил води до допълнително понижаване на артериалното налягане. Комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 32 mg/25 mg показва значимо по-висока ефективност от комбинацията 32 mg/12,5 mg като средното понижаване на артериалното налягане е съответно 16/10 mmHg и 13/9 mmHg.

Комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид показва сходна ефективност без значение от възрастта и пола.

Към момента липсват данни за употреба на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с бъбречно заболяване/нефропатия, намалена левокамерна функция, застойна сърдечна дейност и след инфаркт на миокарда.



5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид не оказва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката им.

Абсорбция и разпределение

Кандесартан цилексетил

След перорален прием кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан, след прием на перорален разтвор на кандесартан цилексетил е около 40%.

В сравнение с пероралния разтвор, относителната бионаличност на таблетната форма на кандесартан цилексетил е приблизително 34% с минимална варибилност.

Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) се постига 3-4 часа след приема на таблетката. С повишаване на дозата в рамките на терапевтичния дозов диапазон, серумната концентрация на кандесартан се повишава в линейна зависимост. Не е наблюдавана зависимост на фармакокинетиката на кандесартан цилексетил от пола. Площта под кривата серумна 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.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се резорбира бързо в гастроинтестиналния тракт, като абсолютната му бионаличност е приблизително 70%.

Едновременният прием на храна увеличава резорбцията му с близо 15%. При пациенти със сърдечна недостатъчност и явно изразени отоци бионаличността му може да намалее.

Свързването на хидрохлоротиазид с плазмените протеини е приблизително 60%. Привидният му обем на разпределение е приблизително 0,8 l/kg.

Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан цилексетил

Кандесартан се елиминира главно непроменен с урината и жлъчния сок, като в малка степен се елиминира чрез метаболизиране в черния дроб (CYP2C9).

Наличните проучвания за взаимодействия не показват 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 около 9 часа. При многократен прием кандесартан не се кумулира в организма. Полуживотът на кандесартан остава непроменен (приблизително 9 часа) при прилагане в комбинация с хидрохлоротиазид. При многократно прилагане на комбинацията, не се наблюдава допълнително кумулиране на кандесартан в сравнение с монотерапията.

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 чрез гломерулна филтрация и чрез активна тубулна секреция.

След перорален прием на маркиран кандесартан цилексетил с ¹⁴C е установено, че 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.



Чернодробната трансформация на кандесартан се извършва от CYP2C9, който е цитохром P450 ензим.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти напълно непроменен чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция.

Терминалният полуживот на хидрохлоротиазид е приблизително 8 часа. Полуживотът на хидрохлоротиазид остава непроменен (приблизително 8 часа) при прилагане в комбинация с кандесартан цилексетил. При многократно прилагане на комбинацията с кандесартан цилексетил, не се наблюдава допълнително кумулиране на хидрохлоротиазид в сравнение с монотерапията. Приблизително 70% от приетата перорално доза се елиминира с урината в рамките на 48 часа.

Фармакокинетика в специални популации

Кандесартан цилексетил

В сравнение с млади индивиди, при такива в старческа възраст (над 65 години) максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата серумна концентрация/време (AUC) на кандесартан се увеличават съответно с около 50% и 80%.

След прием на определена доза Кантаб Плюс обаче, повлияването на артериалното налягане, както и честотата на нежеланите реакции са сходни при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата серумна концентрация/време (AUC) на кандесартан се увеличават съответно с около 50% и 70%, но терминалният полуживот остава непроменен в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата серумна концентрация/време (AUC) на кандесартан се увеличават съответно с приблизително 50% и 110%, а терминалният полуживот на кандесартан цилексетил приблизително се удвоява.

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

Хидрохлоротиазид

При пациенти с бъбречно увреждане терминалният полуживот на хидрохлоротиазид се удължава.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По отношение на комбинацията не са установени качествено нови токсикологични находки в сравнение с наблюдаваните за отделните компоненти.

В предклиничните проучвания е установено, че във високи дози кандесартан цилексетил повлиява негативно функцията на бъбреците и еритроцитните показатели при мишки, плъхове, кучета и маймуни, а именно:

- индуцира ефекти върху бъбреците като интерстициален нефрит, тубулна дилатация, базофилно оцветяване на тубулите, които вероятно са следствие от хипертензивния му ефект, водещ до промяна на бъбречната перфузия;
- индуцира хиперплазия/хипертрофия на юктагломерулните клетки;
- понижава броя на еритроцитите, нивото на хемоглобин и хематокрит.



Смята се, че тези промени се дължат на фармакологичното действие на кандесартан и клиничното им значение е слабо. Добавянето на хидрохлоротиазид потенцира нефротоксичността на кандесартан.

При прием на кандесартан цилексетил в късните срокове на бременността се наблюдава фетална токсичност. Добавянето на хидрохлоротиазид не променя значително резултата от проучванията за фетотоксичност и токсичност за развитието на плъхове, мишки или зайци (вж. точка 4.6).

В много високи дози както кандесартан, така и хидрохлоротиазид показват генотоксичност. Данните от *in vitro* и *in vivo* проучванията за генотоксичност показват, че в условията на клиничното приложение е малко вероятно кандесартан и хидрохлоротиазид да проявят мутагенна или кластогенна активност.

Няма данни което и да е от двете активни вещества да е канцерогенно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохридат
Царевично нишесте
Макрогол
Хидроксипропилцелулоза
Кармелоза калций
Магнезиев стеарат
Железен оксид, жълт (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVDC – Al блистер

Един блистер съдържа 14 броя таблетки.

Видове опаковки:

28 таблетки (2 блистера x 14 таблетки)

84 таблетки (6 блистера x 14 таблетки)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
Околовръстен път № 36
София 1415, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20150104

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

Дата на първо разрешаване: 30.03.2015

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02.2020

