

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кантаб 16 mg таблетки
Cantab 16 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).
Помощни вещества с известно действие: всяка таблетка съдържа 92,045 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Розови кръгли таблетки с делителна черта от едната страна и логото на Нобел Фарма от другата. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кантаб е показан за:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни.
- Лечение на артериална хипертония при деца и юноши на възраст от 6 до <18 години.
- Лечение на възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна функция (фракция на изтласкване на лява камера $\leq 40\%$) като допълнение към лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) или при непоносимост към АСЕ инхибиторите (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при артериална хипертония

Препоръчваната начална доза и обичайната поддържаща доза на Кантаб е 8 mg еднократно дневно.

Обичайно антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици.

В зависимост от повлияването на артериалното налягане, терапията е възможно да бъде коригирана, като дозата може да бъде повишена от 16 mg до 32 mg еднократно дневно.

Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с намален вътресъдов обем

Начална доза от 4 mg може да се има предвид при рискови за развитие на хипотония пациенти, като например такива с евентуално обемно изв

ване (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20150102
Разрешение №	68831 / 14-05-2025
ВГ/МА/МР	
Датум на изд.	



Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане и/или на хемодиализа, началната доза е 4 mg. Дозата трябва да се титрира в зависимост от терапевтичния отговор.

Опитът при пациенти с много тежка или терминална бъбречна недостатъчност ($Cl_{cr} < 15 \text{ ml/min}$) е ограничен (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане препоръчваната начална доза е 4 mg еднократно дневно. Дозата може да бъде коригирана в зависимост от терапевтичния отговор.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза Кантаб е противопоказан (вж. точки 4.3 и 5.2).

Чернокожи пациенти

При чернокожи пациенти антихипертензивния ефект на кандесартан е по-слабо изразен, отколкото при не-чернокожи пациенти. Следователно при чернокожи пациенти, в сравнение с не-чернокожи пациенти, за постигане на контрол на артериалното налягане може по-често да се налага възходящо титриране на дозата на Кантаб 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.

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

Дозировки над 32 mg не са проучвани при педиатрични пациенти.

Основната част от антихипертензивния ефект се разгръща до 4 седмици.

При деца с възможно вътресъдово обемно изчерпване (напр. пациенти лекувани с диуретици, особено такива с нарушена бъбречна функция), лечението с Кантаб трябва се провежда под строго медицинско наблюдение и следва да се обсъди по-ниска начална доза от обичайната (вж. точка 4.4).

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

Чернокожи педиатрични пациенти

При чернокожи педиатрични пациенти антихипертензивния ефект на кандесартан е по-слабо изразен, отколкото при не-чернокожи пациенти (вж. точка 5.1).

Деца на възраст от 1 до < 6 години

- Безопасността и ефективността при деца на възраст от 1 до < 6 години не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки относно дозировката не могат да бъдат дадени.



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

Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчителна начална доза на Кантаб е 4 mg еднократно дневно. Възходящото титриране до таргетната доза от 32 mg еднократно дневно (максимална доза) или до максималната поносима доза се осъществява чрез удвояване на дозата през периоди от поне 2 седмици (вж. точка 4.4). Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция, включително мониториране на креатина и калия в серума. Кантаб може да се прилага с други средства за лечение на сърдечна недостатъчност, включително ACE инхибитори, бета-блокери, диуретици или сърдечни гликозиди, както и с комбинации от тези лекарствени продукти.

Комбинацията от ACE инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (напр. спиронолактон) и Кантаб не се препоръчва и следва да се има предвид само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове (виж точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Специални популации пациенти

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Перорално.

Кантаб трябва да се приема еднократно дневно с или без храна.

Бионаличността на Кантаб не се повлиява от приема на храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към кандесартан цилексетил или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

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

Когато Кантаб се използва при пациенти с артериална хипертония и бъбречни увреждания е особено важно да се извършва периодично мониториране на нивата на серумния креатинин и на серумния калий.



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

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

Употреба при педиатрични пациенти, включително и пациенти с бъбречно увреждане
Кантаб не е проучван при деца със скорост на гломерулна филтрация под $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (вж. точка 4.2).

Комбинирана терапия с АСЕ инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от развитие на нежелани реакции, особено нарушение на бъбречната функция и хиперкалиемия, може да се повиши при приложение на Кантаб в комбинация с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.8). Пациентите на подобно лечение трябва да се мониторират перманентно и внимателно.

Хемодиализа

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

Стеноза на бъбречната артерия

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

Бъбречна трансплантация

Липсва опит по отношение на приложението на Кантаб при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация.

Хипотония

По време на лечението с Кантаб на пациенти със сърдечна недостатъчност е възможно да се развие хипотония. 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.

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

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-ангиотензиновата система.



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

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)
Както и при приложение на други вазодилататори, при пациенти страдащи от хемодинамично значима аортна или митрална стеноза, или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, се препоръчва при лечението с Кантаб да се подхожда със специално внимание.

Първичен хипералдостеронизъм

Като цяло, пациентите с първичен хипералдостеронизъм не се повлияват от антихипертензивните лекарствени продукти действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това употребата на Кантаб в тази популация не се препоръчва.

Хиперкалиемия

Едновременното приложение на Кантаб с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които могат да повишат стойностите на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий на пациенти с артериална хипертония. При необходимост трябва се предприеме мониториране на серумния калий.

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

Общи

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

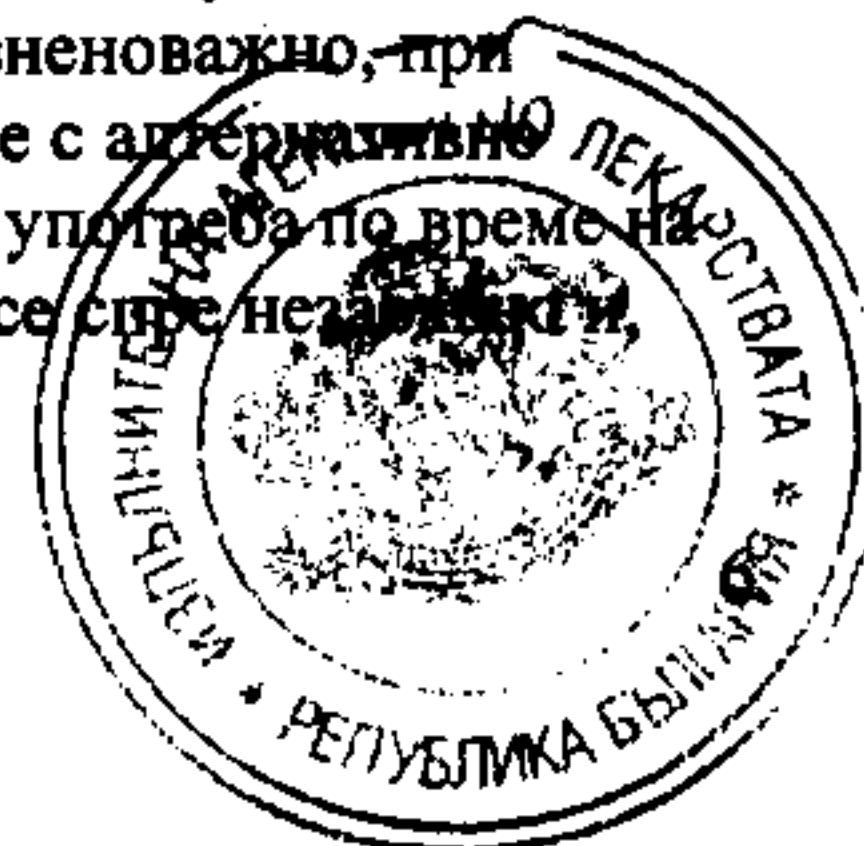
Антихипертензивният ефект на кандесартан може да бъде потенциран от други понижаващи артериалното налягане лекарствени продукти, без значение дали са предписани като антихипертензивни или по други показания.

Кантаб съдържа лактоза монохидрат.

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

Бременност

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



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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

При едновременното приложение на литий с ACE инхибитори има съобщения за обратимо повишаване на серумната концентрация и токсичността на лития. Сходен ефект може да се развие и при приложение с AIIPA. Поради това, приложението на кандесартан с литий, не се препоръчва. Ако комбинацията се окаже необходима, се препоръчва стриктно мониториране на серумната концентрация на лития.

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

Както и при приложение на ACE инхибитори, едновременното приложение на AIIPA и NSAID може да доведе до повишаване на риска за влошаване на бъбречната функция, включително и за развитие на остра бъбречна недостатъчност, и за повишаване нивата на серумния калий, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат хидратирани в достатъчна степен и трябва да се обмисли мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващо лечение, както и периодично след това.

Педиатрична популация

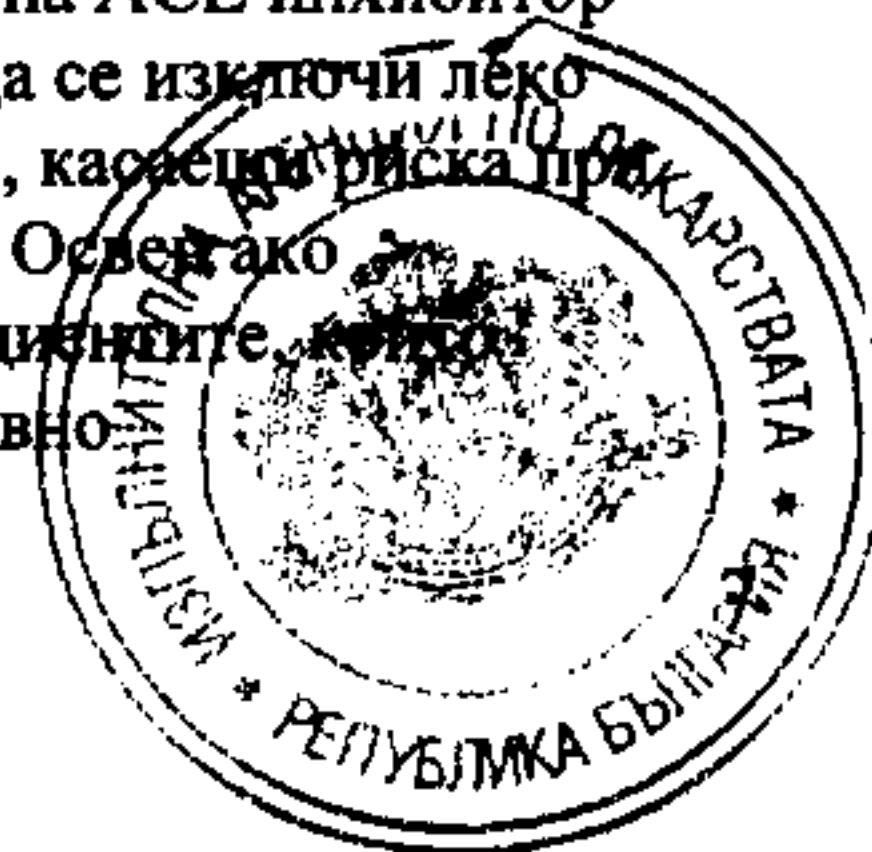
Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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 третия 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; все пак не може да се изключи леко повишаване на риска. Макар да няма контролирани епидемиологични данни, касаещи риска при прием на AIIPA, при този клас лекарства може да съществува подобен риск. Освен ако продължаването на лечението с AIIPA не се смята за жизненоважно, при пациентите, които възнамеряват да забременеят, трябва да се премине към лечение с алтернативно



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

Известно е, че експозицията на АПРА през втория и третия триместър на бременността има фетотоксичен ефект (намалена 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).

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечение на артериална хипертония

Нежеланите реакции от контролираните клинични проучвания са леки и преходни, като общата честота на развитие на нежелани събития не показва зависимост от дозата или възрастта. Спирането на лечението поради развитие на нежелани реакции е сходно за кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2 %).

В сборния анализ на данните от клиничните проучвания при пациенти с артериална хипертония, нежеланите реакции при кандесартан цилексетил се дефинират въз основа на честотата 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 замаяване/вертиго, главоболие и инфекции на дихателните пътища.

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

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



Системно-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Дихателни инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепато – билиарни 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 чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)

Лабораторни резултати

Като цяло Кантаб няма клинично значими ефекти върху рутинните лабораторни показатели. Колкото до други инхибитори на ренин–ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавани са случаи на леко понижаване на хемоглобина. При пациенти с бъбречно увреждане обаче се препоръчва периодично мониториране на стойностите на калий и креатинин в серума.

Педиатрична популация

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

- Главоболието, замайването и инфекциите на горните дихателни пътища са „много чести“ (т.е. $\geq 1/10$) при децата и „чести“ ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при възрастните.
- Кашлицата е „много честа“ (т.е. $> 1/10$) при децата и „много рядка“ ($< 1/10\,000$) при възрастните.
- Обривът е „чест“ (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при децата и „много рядък“ ($< 1/10\,000$) при възрастните.



- Хиперкалиемията, хипонатриемията и отклоненията в чернодробната функция са „нечести“ ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) при децата и „много рядки“ ($< 1/10\ 000$) при възрастните.
- При деца синусовата аритмия, назофарингитът и хиперпирексията са „чести“ ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), а ортофарингеалната болка - „много честа“ (т.е. $> 1/10$), а при възрастните не са съобщавани нито една от тези нежелани реакции. Те обаче са временни и широко разпространени детски заболявания.

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

Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите реакции на Кантаб при възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност зависи основно от здравословното състояние на пациентите и е в съответствие с фармакологията на лекарството.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са хиперкалиемия, хипотония и бъбречно увреждане. Тяхнатата честота е по-висока 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 АЦЕ инхибитори и/или спиронолактон.

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

Системно-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия
	Много редки	Хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Много редки	Замайване, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепато – билиарни 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 чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)



Лабораторни резултати

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

ул. Дамян Груев №8
1303 София
тел. +359 2 8903417
ел. поща: bda@bda.bg
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Основните прояви на предозиране е вероятно да бъдат симптоматична хипотония или замайване. В единични съобщения за случаи на предозиране (до 672 mg кандесатран цилексетил) възстановяването при възрастните пациенти е било гладко.

Поведение

В случай на симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматична и поддържаща терапия и да се следят жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение, по гръб, с повдигнати долни крайници. За повишаване на плазмения обем е подходящо вливането на изотоничен разтвор на натриев хлорид. Ако изброените мерки не са достатъчни, могат да се приложат симпатикомиметици.

Кандесатран цилексетил не се елиминира от организма чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, самостоятелно
АТС код: C09CA06

Механизъм на действие

Кандесатран е антагонист на ангиотензин II.

Ангиотензин II е основния вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и има роля в патофизиологията на артериалната хипертония, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения, както и в патогенезата на терминалната органна хипертрофия.

Основните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконструкция, стимулация на алдостероновата секреция, регулация на водно-солевата хомеостаза и стимулация на клетъчния растеж, се медиатират чрез рецептора от I тип (AT1).

Фармакодинамични ефекти



Кандесартан е пролекарство, подходящо за перорална употреба. В процеса на резорбция в гастроинтестиналния тракт, кандесартан цилексетил се хидролизира до активното вещество кандесартан. Кандесартан е AIIРА, селективен спрямо AT1 рецепторите, който се свързва здраво и бавно се освобождава от рецептора. Той няма агонистична активност.

Кандесартан не инхибира АСЕ, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикардина. Не оказва въздействие върху АСЕ и не потенцира действието на брадикардин и субстанция Р. В контролирани клинични проучвания, сравняващи кандесартан с АСЕ инхибитори, при получаващите кандесартан цилексетил пациенти честотата на развитие на кашлица е по-ниска. Кандесартан не се свързва към и не инхибира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са от значение за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизъм спрямо рецепторите за ангиотензин II (AT1) води до дозозависимо повишаване на плазмените нива на ренина, ангиотензин I и ангиотензин II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерона.

Клинична ефективност и безопасност

Хипертония

При хипертония кандесартан осигурява дозозависима продължителна редукция на артериалното налягане. Антихипертензивният ефект на кандесартан се проявява чрез системно понижаване на периферното съпротивление без рефлекторно повишаване на сърдечната честота. Няма данни за сериозна хипотония след приема на първата доза или за обратимост след спиране на лечението.

Началото на антихипертензивния ефект на кандесартан цилексетил се наблюдава до 2 часа след приема на еднократна доза. При продължително лечение основният дял от понижението на артериалното налягане при прием, на която и да е доза, обикновено се постига в рамките на 4 (четири) седмици и се задържа при дългосточно лечение. На базата на проведен мета-анализ е установено, че средния допълнителен ефект на повишане на еднократната дневна доза от 16 mg на 32 mg еднократно дневно е малък. Като се вземе предвид и интериндивидуалната вериабилност, при някои пациенти може да се очаква ефект, надхвърлящ средния.

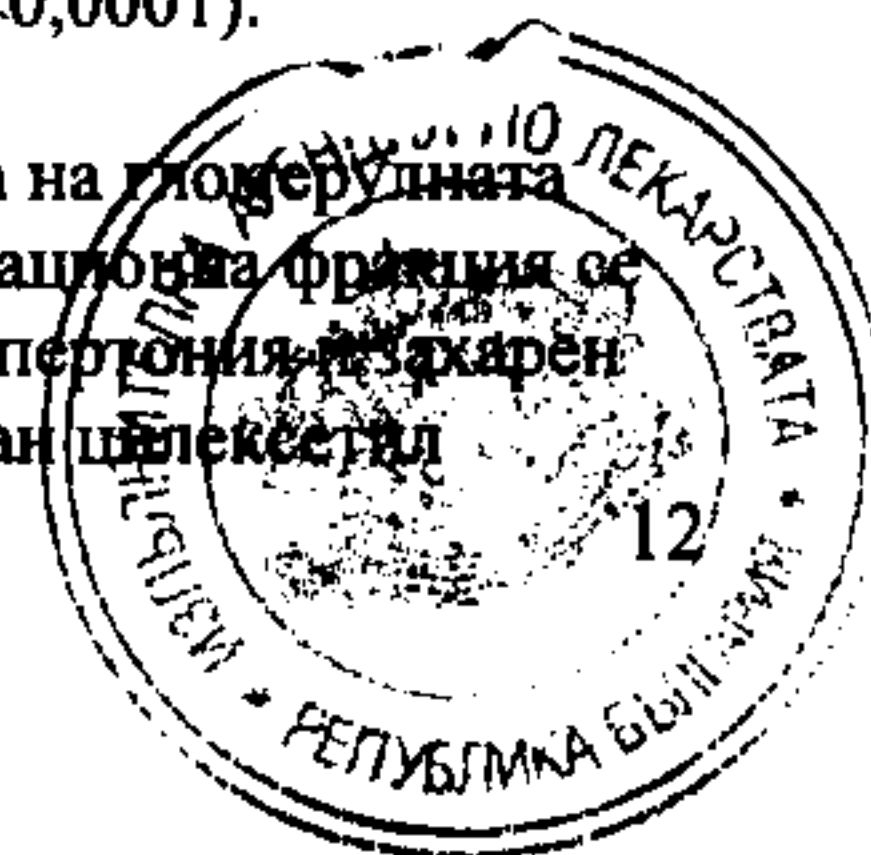
При еднократен дневен прием, кандесартан цилексетил осигурява ефективно и равномерно понижаване на артериалното налягане в рамките на 24 часа. В рамките на дозовия интервал се наблюдава малка разлика между максималния ефект и ефекта в края на дозовия интервал. В две рандомизирани двойно-слепи проучвания са изследвани антихипертензивния ефект и поносимостта на кандесартан и лосартан при общо 1 268 пациенти с лека до умерено тежка артериална хипертония. При прием на кандесартан цилексетил 32 mg еднократно дневно, редукцията на артериалното налягане в края на дозовия интервал е с 13,1/10, 5 mmHg (сistolно/диастолно) и с 10,0/8,7 mmHg при прием на 100 mg лосартан калий еднократно дневно (разлика в редукцията на артериалното налягане 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Комбинацията на кандесартан цилексетил с хидрохлоротиазид предизвиква адитивен ефект относно понижаване на артериалното налягане.

Потенциране на антихипертензивния ефект се наблюдава и при комбинация на кандесартан цилексетил с амлодипин или фелодипин.

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

Кандесартан повишава бъбречния кръвоток и/или няма ефект върху скоростта на гломерулната филтрация, или я повишава, докато бъбречната съдова резистентност и филтрационна фракция се понижават. В три месечно клинично проучване при пациенти с артериална хипертония и захарен диабет тип 2 с микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил



намалява екскрецията на албумин в урината (съотношение албумин/креатинин, средно 30%, 95% CI 15-42%).

Няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресията на диабетната нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил при 8-16 mg еднократна дневна доза, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, са оценени при четири годишно рандомизирано клинично проучване с 4 937 пациенти в старческа възраст (70-89 години; 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерено тежка хипертония, проследявани средно 3,7 години. (Проучване върху когнитивните способности и прогноза при пациенти в старческа възраст (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)). Пациентите са приемали кандесартан цилексети или плацебо, в комбинация (при необходимост) с друго антихипертензивно средство. Артериалното налягане показва понижаване от 167/90 до 149/82 mmHg в контролната група и от 166/90 до 145/80 mmHg в групата на кандесартан.

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 събитията са 26,7 на 1000 пациенто-години срещу 30,0 събития на 1000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CL 0,75 до 1,06, $p=0,19$)

Педиатрична популация – артериална хипертония

Антихипертензивните ефекти на кандесартан са оценени при деца с артериална хипертония на възраст от 1 до < 6 години и от 6 до <17 години в две рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови, 4-седмични проучвания за определяне на дозовия обхват.

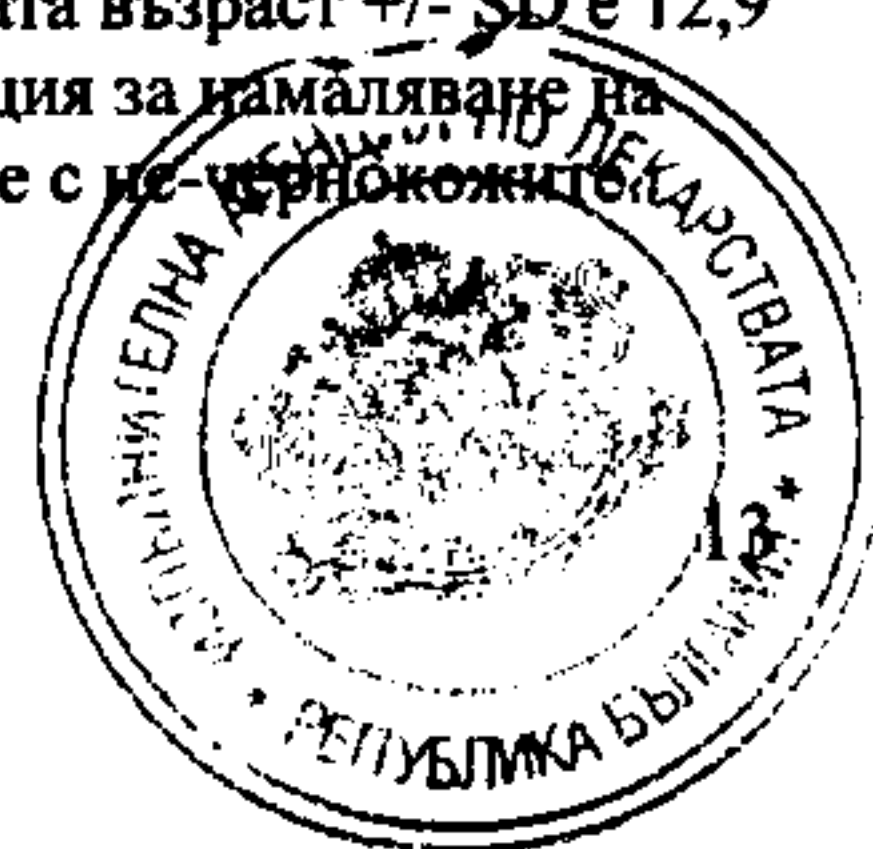
При деца на възраст от 1 до < 6 години, 93 пациенти, 74% от които са с бъбречно заболяване, са рандомизирани да получават през устата суспензия кандесартан цилексетил 0,05; 0,20 или 0,40 mg/kg веднъж дневно. Основният метод за анализ е въз основа на наклона на кривата на зависимостта на систолното артериално налягане (САН) от дозата. За трите дози на кандесартан цилексетил САН и диастолното артериално налягане (ДАН) показват понижаване с 6,0/5,2 до 12,0/0,11 mmHg в сравнение с изходните стойности. Тъй като липсва група на плацебо, действителната величина на ефекта върху артериалното налягане остава несигурна, което прави трудно извършването на заключителна оценка на съотношението полза/риск в тази възрастова група.

При деца на възраст от 6 до < 17 години, 240 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:2:2:2, за да получават плацебо, ниска, средна или висока доза кандесартан цилексетил. При деца с телесно тегло <50 kg, дозировките на кандесартан цилексетил са 2, 8 или 16 mg веднъж дневно.

При деца с телесно тегло >50 kg, дозировките на кандесартан цилексетил са 4, 16 или 32 mg веднъж дневно. Кандесартан в усреднена доза намалява САН в покой с 10,2 mmHg ($P<0,0001$) и ДАН в покой ($P=0,0029$) с 6,6 mmHg, в сравнение с изходните стойности. В групата на плацебо също се установява редукция с 3,7 mmHg на САН в покой ($p=0,0074$) и с 1,80 mmHg на ДАН в покой ($p=0,0992$), в сравнение с изходните стойности. Въпреки големия плацебо ефект, всички отделни дози на кандесартан показват значимо превъзходство в сравнение с плацебо. Максимален отговор по отношение на понижаването на артериалното налягане при деца с телесно тегло и >50 kg се постига при дози съответно 8 mg и 16 mg, като след тази стойност ефекта е в плато.

От включените пациенти 47% са чернокожи и 29% са от женски пол; средната възраст $\pm$ SD е 12,9 $\pm$ 2,6 години. При деца на възраст от 6 до <17 години се наблюдава тенденция за намаляване на ефекта върху артериалното налягане при чернокожите пациенти в сравнение с не-чернокожите.

Сърдечна недостатъчност



Лечението с кандесартан цилексетил намалява смъртността, намалява хоспитализациите за сърдечна недостатъчност и подобрява симптомите при пациенти с лявокамерна систолна дисфункция. Тези ефекти на кандесартан цилексетил са аргументирани и от резултатите при провеждане на плацебо-контролираната, двойно-сляпа проучвателна програма *CHARM* (Кандесартан при сърдечна недостатъчност – оценка на редукцията на смъртността и заболяемостта).

Този плацебо-контролирана, двойно-сляпа проучвателна програма при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) функционален клас II до IV по NYHA се състои от три отделни проучвания:

-*CHARM-Alternative* (n=2 028) при пациенти с *LVEF* (лявокамерна фракция на изтласкване) $\leq 40\%$, които не са лекувани с ACE инхибитори поради непоносимост (при 72% тя е била изразена с кашлица)

-*CHARM-Added* (n=2 548) при пациенти с *LVEF* $\leq 40\%$, които са били лекувани с ACE инхибитори

-*CHARM-Preserved* (n=3 023) при пациенти с *LVEF* $>40\%$

Пациентите на оптимална терапия за хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) на изходно ниво са рандомизирани да получават плацебо или кандесартан целексетил (титриран от 4 mg или 8 mg еднократно дневно до 32 mg еднократно дневно или до най-високата поносима доза, средна доза 24 mg) и са проследявани средно 37,7 месеца. След 6-месечно лечение 63% от пациентите, продължаващи да приемат кандесартан цилексетил (89%) са били на таргетната доза от 32 mg.

В *CHARM-Alternative* съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация за хронична сърдечна недостатъчност показва значима редукция за кандесартан в сравнение с плацебо, коефициент на риск (HR) 0,77 (95% CI: 0,67 до 0,89, $p < 0,001$). Това съответства на редукция на релативния риск 23%. Тази крайна точка се установява при 33,0% от пациентите приемали кандесартан цилексетил и при 40,0% от пациентите на плацебо, като абсолютната разлика е 7,0% (95% CI: 11,2 до 2,8).

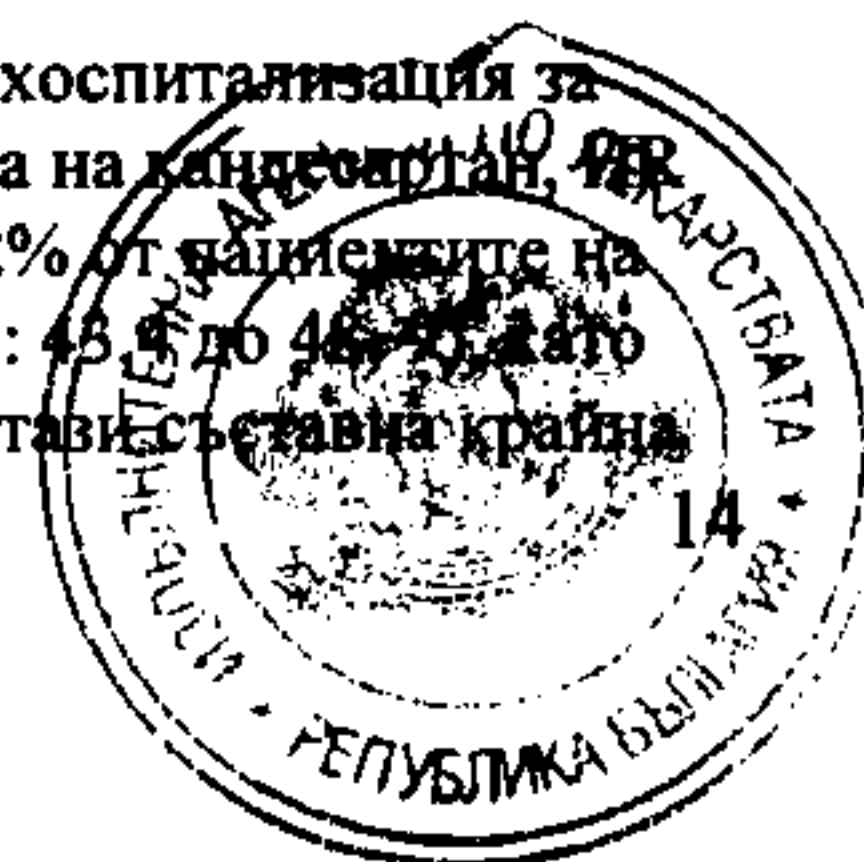
За цялата продължителност на проучването, броят пациенти, които е трябвало да бъдат лекувани, за да се предотврати един смъртен случай от сърдечно-съдов инцидент или хоспитализация за лечение на сърдечно-съдова недостатъчност е 14.

Съставната крайна точка от смъртност, независимо от причината, или първа хоспитализация за хронична сърдечна недостатъчност също показва значима редукция в групата на кандесартан, HR 0,80 (95% CI: 0,70 до 0,92, $p = 0,001$). Тази крайна точка се установява при 36,6% от пациентите на кандесартан (95% CI: 33,7 до 39,7) и 42,7% от пациентите на плацебо (95% CI: 39,6 до 45,8). Абсолютната разлика е 6,0% (95% CI: 10,3 до 1,8). И при двата компонента на тази съставна крайна точка – смъртност и заболяемост (хоспитализация за хронична сърдечна недостатъчност) данните потвърждават благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил води до подобряване по отношение на функционалния клас по NYHA ($p = 0,008$).

В *CHARM-Added* съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация за хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) показва значима редукция за кандесартан в сравнение с плацебо, коефициент на риск (HR) 0,85 (95% CI: 0,75 до 0,96, $p = 0,001$). Това съответства на редукция на релативния риск 15%. Тази крайна точка се установява при 37,9% от пациентите приемали кандесартан цилексетил (95% CI: 35,2 до 40,6) и 42,3% от пациентите на плацебо (95% CI: 39,6 до 45,1), като абсолютната разлика е 4,4% (95% CI: 8,2 до 0,6).

За цялата продължителност на проучването, броят пациенти, които е трябвало да бъдат лекувани, за да се предотврати един смъртен случай от сърдечно-съдов инцидент или хоспитализация за лечение на сърдечно-съдова недостатъчност, е 23.

Съставната крайна точка от смъртност, независимо от причината, или първа хоспитализация за хронична сърдечна недостатъчност също показва значима редукция в групата на кандесартан, HR 0,87 (95% CI: 0,78 до 0,98, $p = 0,021$). Тази крайна точка се установява при 42,2% от пациентите на кандесартан (95% CI: 39,5 до 45,0) и 46,1% от пациентите на плацебо (95% CI: 43,9 до 48,3), като абсолютната разлика е 3,9% (95% CI: 7,8 до 0,1). И при двата компонента на тази съставна крайна



точка – смъртност и заболяемост (хоспитализация за хронична сърдечна недостатъчност), данните доказват благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил води до подобряване по отношение на функционалния клас по *NYHA* ($p=0,020$).

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

Нивото на смъртност, поотделно във всяко от трите проучвания *CHARM*, без значение на причината, не показва статистически различия. Смъртността без значение на причината, е оценена в сборни популации - *CHARM-Alternative* и *CHARM-Added*, HR 0,88 (95% CI: 0,79 до 0,98, $p=0,118$), както и във всичките три проучвания, HR 0,91 (95% CI: 0,83 до 1,00, $p=0,055$). Благоприятните ефекти на кандесартан показват стабилност без значение от възрастта, пола и съпътстващото лечение.

Кандесартан е ефективен и при пациенти, приемащи едновременно бета-блокери и ACE инхибитори, като благоприятен ефект се постига без значение дозата на ACE инхибитора в препоръчаната в ръководствата за лечение таргетна доза.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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

В сравнение с пероралния разтвор, относителната бионаличност на таблетките е приблизително 34% с минимална вариабилност.

Следователно очакваната абсолютна бионаличност на таблетките е 14%.

Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) се постига 3-4 часа след приема на таблетките.

Плазмената концентрация на кандесартан нараства линейно с повишаване на дозата в рамките на терапевтичния интервал.

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

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация и елиминиране

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



Тоталният плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, при бъбречен клирънс около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминирание на кандесартан се осъществява чрез гломерулна филтрация и чрез активна тубулна секреция.

След перорален прием на маркиран кандесартан цилексетил с ^{14}C 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.

Фармакокинетика при специални популации

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

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

В две клинични проучвания, като и в двете са включени пациенти с леко до умерено тежко 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.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на кандесартан са оценени в две фармакокинетични проучвания на приложение на еднократни дози при деца на възраст от 1 до <6 години и от 6 до <17 години.

При деца на възраст от 1 до <6 години, 10 деца с телесно тегло от 10 до <25 kg получават еднократна доза от 0,2 mg/kg ппееерорална суспензия. Не се наблюдава корелация на $C_{\max}$ и AUC с възрастта и телесното тегло. Не са събирани данни за клирънс, поради което не е известно възможна ли е корелация между клирънса и телесното тегло/възрастта, в тази популация.

Децата на възраст >6 години са с експозиции, сходни с тези при възрастните, получили същата доза.

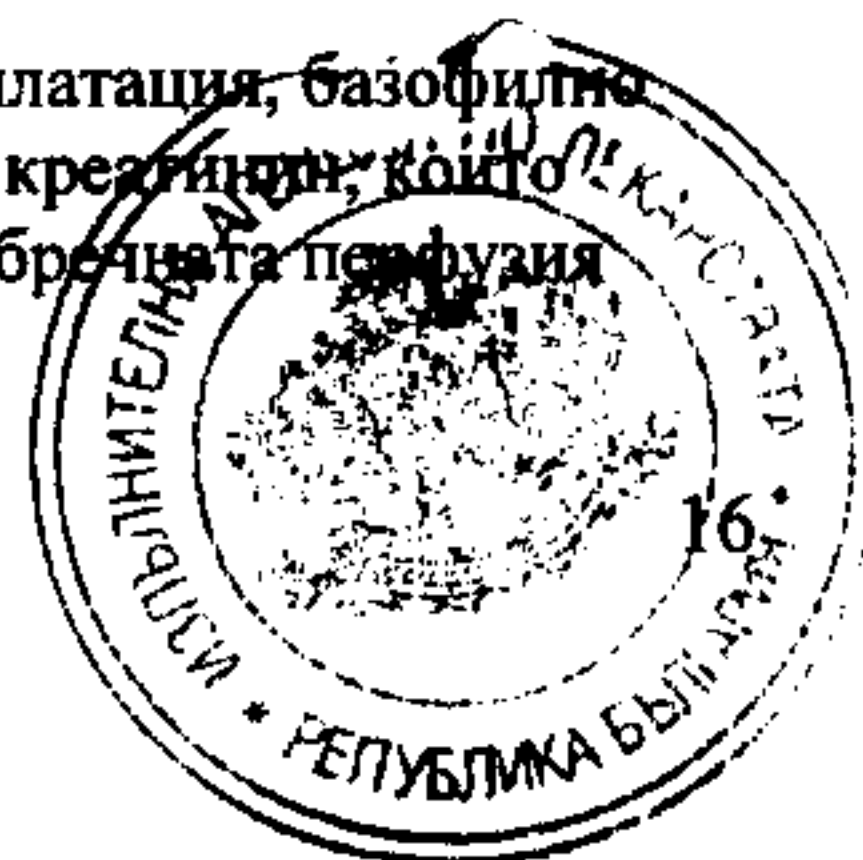
Фармакокинетиката на кандесартан цилексетил не е проучвана при педиатрични пациенти на възраст <1 година.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При клинично приложими дози няма данни за системна токсичност или токсичност на таргентните органи.

В предклиничните проучвания за безопасност 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, базofilно оцветяване на тубулите; повишаване на плазмените концентрации на урея и креатинин, които вероятно са следствие от хипертензивния му ефект, водещ до промяна на бъбречната перфузия
- индуцира хиперплазия/хипертрофия на юстагломерулните клетки
- понижава броя на еритроцитите, нивото на хемоглобин и хематокрит



Изглежда, че при хора, на терапевтични дози кандесартан, хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки не е клинично значима.
Предполага се, че тези промени се дължат на фармакологичното действие на кандесартан.

В предклиничните проучвания при нормотензивни новородени и млади плъхове, кандесартан е показал редуция на телесното тегло и на теглото на сърцето. Както при възрастните животни, тези ефекти се смятат за резултат от фармакологичното действие на кандесартан. При най-ниската доза – 10 mg/kg, експозицията на кандесартан е между 12 и 78 пъти по-висока от нивата при деца на възраст от 1 до <6 години, получавали кандесартан цилексетил в доза 0,2 mg/kg, и от 7 до 54 пъти по-висока от нивата при деца на възраст от 6 до <17 години, получавали кандесартан цилексетил в доза от 16 mg. В тези проучвания не са намерени стойности, под които не се установява ефект, затова границата на безопасност по отношение на ефектите върху теглото на сърцето и клиничната значимост на тези резултати не е известна.

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

В късните срокове на бременността се наблюдава фетална токсичност (вж. точка 4.6).

Няма данни за карциногенност.

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система играе критична роля в развитието на бъбреците. Доказано е, че блокирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при много млади мишки води до нарушено развитие на бъбреците. Приложението на медикаменти, които действат директно върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да повлияе нормалното развитие на бъбреците. Следователно децата на възраст под 1 година не трябва да приемат Кантаб (вж. точка 4.3).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Кармелоза калций
Хидроксипропилцелулоза
Макрогол
Магнезиев стеарат
Железен оксид, червен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 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, 56 или 84 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

бул. "България" № 109

София 1404, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20150102

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

Дата на първо разрешаване: 30.03.2015

Дата на последно подновяване: 27.03.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01.2025

