# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандегамма 8 mg таблетки

Candegamma 8 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил *(candesartan cilexetil).*

Помощни вещества с известно действие:

Кандегамма 8 mg: 150,4 mg лактоза (монохидрат) / таблетка

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели, кръгли 3x9 mm, двойно изпъкнали таблетки без покритие с кръстовидна делителна черта от едната страна и гладки от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на равни четвъртини.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Кандегамма е показан за:

* Лечение на есенциална хипертония при възрастни;
* Лечение на 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 ≤40%), когато имат непоносимост към АСЕ-инхибитори или като допълваща терапия към АСЕ-инхибитори при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, въпреки оптимална терапия, когато имат непоносимост към минералкортикоидни рецепторни антагонисти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1 ).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка при хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза на Кандегамма е 8 mg веднъж дневно. По-голямата част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици. При някои пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде увеличена до 16 mg веднъж дневно и до максимум 32 mg веднъж дневно. Терапията трябва да се коригира според повлияването на кръвното налягане.

Кандегамма може също да се прилага с други антихипертензивни средства (вж, точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Добавяне на хидрохлоротиазид е с доказан адитивен антихипертензивен ефект с прилагане на различни дози от Кандегамма.

*Пациенти в старческа възраст*

Не е необходимо начално коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

*Пациенти с намален вътресъдов обем*

При пациенти с риск от хипотония, например при пациенти с намален вътресъдов обем, може да се обмисли начална доза от 4 mg (вж. точка 4.4).

*Пациенти с бъбречно увреждане*

Началната доза при пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти на хемодиализа, е 4 mg. Дозата трябва да се титрира в зависимост от отговора. Има ограничен опит при пациенти с много тежък или краен стадий на бъбречно увреждане (СI креатинин <15 ml / min) (виж раздел 4.4).

*Пациенти с чернодробно увреждане*

Начална доза от 4 mg веднъж дневно се препоръчва при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Дозата може да се коригира в зависимост от отговора. Кандегамма е противопоказана при пациенти с тежко чернодробно увреждане и / или холестаза (вж. точки 4.3 и 5.2).

*Чернокожи пациенти*

При чернокожи пациенти антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слабо изразен , отколкото при не-чернокожи пациенти. Следователно, при чернокожи пациенти, в сравнение с не- чернокожи пациенти, за постигане на контрол на артериалното налягане може по-често да се налага възходящо третиране на дозата на Кандегамма 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 мг веднъж дневно.

* За пациенти с тегло <50 kg: При пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно, дозата може да се увеличи до максимум 8 mg веднъж дневно;
* За пациенти с тегло ≥ 50 kg: При пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде увеличена до 8 mg веднъж дневно и след това до 16 mg веднъж дневно, ако е необходимо (вж. точка 5.1).

Дози над 32 mg не са проучвани при педиатрични пациенти.

Повечето от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици.

За деца с възможно намаление на вътресъдовия обем (например, пациенти, лекувани с диуретици, особено тези с нарушена бъбречна функция), лечението с Кандегамма трябва да започне под строго медицинско наблюдение и с по-ниска начална доза в сравнение с по-горе споменатата обща начална доза (вж. т. 4.4).

Кандегамма не е проучен при деца със скорост на гломерулна филтрация по-ниска от 30 ml/min/1.73m2 (вж. т. 4.4).

*Чернокожи педиатрични пациенти*

Антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слабо изразен при чернокожи пациенти, отколкото при не-чернокожи пациенти (вж. т. 5.1).

*Деца на възраст под 1 година и до 6 години*

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

Кандегамма е противопоказан при деца на възраст под 1 година (вж. т. 4,3).

### Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчителна начална доза на Кандегамма е 4 mg веднъж дневно. Повишаване на дозата до таргетната доза от 32 mg веднъж дневно (максимална доза) или най-високата поносима доза се извършва чрез удвояване на дозата на интервали от поне 2 седмици (виж раздел 4.4). Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция, включително мониторинг на серумния креатинин и калий. Кандегамма може да бъде прилаган едновременно с друго лечение на сърдечна недостатъчност, включително АСЕ- инхибитори, бета-блокери, диуретици и дигиталисови лекарствени продукти или комбинация от тези лекарствени продукти. Кандегамма може да бъде прилаган едновременно с АСЕ-инхибитори при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, въпреки оптимална стандартна терапия при сърдечна недостатъчност, когато имат непоносимост към минералкортикоидни рецепторни антагонисти. Комбинацията от АСЕ-инхибитор, калий-съхраняващи диуретици и Кандегамма не се препоръчва и трябва да се разглежда само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

*Специални групи пациенти*

Не е необходимо начално коригиране на дозата при възрастни пациенти или при пациенти с намален вътресъдов обем, или бъбречно увреждане, или с леко до умерено чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Кандегамма за лечение на хипертония и сърдечна недостатъчност при деца на възраст от раждането до18 години не са установени. Липсват налични данни.

### Начин на приложение

Перорално приложение.

Кандегамма трябва да се приема веднъж дневно със или без храна.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храната.

## 4.3. Противопоказания

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

Втори и трети триместър на бременността (вж. 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 Кандегамма с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при

пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1.73 m2 ) (вж. точки 4.5 и 5.1).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

*Бъбречно увреждане*

Както и при други агенти, инхибиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да се очакват промени в бъбречната функция на по-чувствителни пациенти, лекувани с Кандегамма.

Когато Кандегамма се използва при хипертензивни пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на серумния калий и креатинин. Има ограничен опит при пациенти с много тежък или краен стадий на бъбречно увреждане (CL креатининов <15 ml / min). При тези пациенти дозата на Кандегамма трябва да бъде внимателно титрирана с щателен мониторинг на кръвното налягане.

Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодично изследване на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст (на или над 75 години) и пациенти с нарушена бъбречна функция. По време на титриране на дозата с Кандегамма се препоръчва мониторинг на серумния креатинин и калий. Клиничните изпитвания при сърдечна недостатъчност не са включвали пациенти със серумен креатинин 265 imo 1/1 (> 3 mg/dl).

*Употреба при педиатрични пациенти, включително и при пациенти с бъбречно увреждане*

Кандегамма не е проучен при деца със скорост на гломерулна филтрация по-малко от 30 ml/min/1.73m2 (вж. точка 4.2).

*Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)*

Има доказателства, че комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкапиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Затова, двойната блокада на RAAS чрез комбинирана употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако двойната блокада се счита за абсолютно необходима, това трябва да се извърши само под наблюдението на специалист при често и внимателно проследяване на бъбречна функция, електролити и кръвно налягане.

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

*Съпътстваща терапия с АСЕ-инхибитор при сърдечна недостатъчност*

Рискът от нежелани реакции и особено хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) може да се увеличи, когато Кандегамма се използва в комбинация с АСЕ-инхибитор. Тройна комбинация от АСЕ-инхибитор, минералокортикоиден рецепторен антагонист и кандесартан също не се препоръчва. Използването на тези комбинации трябва да бъде под наблюдението на специалист при често и внимателно проследяване на бъбречна функция, електролити и кръвно налягане.

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

*Хемодиализа*

По време на диализа кръвното налягане може да бъде особено чувствително към АТ1-рецепторна блокада, в резултат на намаляване на плазмения обем и активиране на ренин-ангиотензин- алдостероновата система. Ето защо, при пациенти на хемодиализа дозата на Кандегамма трябва да бъде внимателно титрирана, съпроводено със задълбочен мониторинг на кръвното налягане.

*Стеноза на бъбречната артерия*

Лекарствените продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRAs), могат да повишат кръвната урея и серумния креатинин

при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

*Транс плантация на бъбрек*

Няма опит по отношение приложението на Кандегамма при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация.

*Хипотония*

При пациенти със сърдечна недостатъчност по време на лечението с Кандегамма може да възникне хипотония. Тя може да се появи и при хипертензивни пациенти с намален вътресъдов обем, като например тези, които получават високи дози диуретици. Необходимо е да се подхожда с особено внимание при започване на терапията и при корекция на хиповолемия.

За деца с възможно намаление на вътресъдовия обем (напр. пациенти, лекувани с диуретици, особено тези с нарушена бъбречна функция), лечението с Кандегамма трябва да започне под строго медицинско наблюдение и с по-ниска начална доза в сравнение с по-горе споменатата обща начална доза (вж. точка 4.2).

*Анестезия и хирургия*

При пациенти, лекувани с ангиотензин II-антагонисти, по време на анестезия и хирургична намеса може да

възникне хипотония, поради блокада на ренин-ангиотензиновата система. Много рядко, хипотонията може да бъде толкова тежка, че да оправдае използването на интравенозни течности и/ или вазопресорни лекарствени продукти.

*Стеноза на артна и митрална клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)*

Както при другите вазодилататори, препоръчва се специално внимание при пациенти, страдащи от хемодинамично значима стеноза на аортна или митрална клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

*Първичен хипералдостеронизъм*

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено няма да реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Следователно, използването на Кандегамма не се препоръчва при тази популация.

*Хиперкал иемия*

Едновременната употреба на Кандегамма с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта, или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий при хипертензивни пациенти. Необходимо е проследяване на нивата на калий.

Хиперкалиемия може да възникне при пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с Кандегамма. Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий. Комбинацията от АСЕ- инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (напр. спиронолактон) и Кандегамма не се препоръчва и трябва да се разглежда само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове.

*Обши*

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин- ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система е било свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко, с остра бъбречна недостатъчност. Възможността от подобни ефекти не може да се изключи при AIIRAs. Както при всички антихипертензивни средства, прекомерното понижение на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично мозъчно-съдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Антихипертензивният ефект на кандесартан може да се засили от други лекарствени продукти, понижаващи кръвното налягане, независимо дали са предписани като антихипертензивно средство или са предписани при други показания.

Кандегамма съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

*Бременност*

Лечение с ангиотензин II-рецепторни антагонисти не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случай, че терапията се счита за крайно необходима,, планиращите бременност пациентки трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с AIIRAs трябва да бъде преустановено незабавно и ако е уместно трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

При пациенти в пост-менархе възможността за бременност трябва да се оценява редовно. Подходяща информация трябва да бъде дадена и/ или да бъдат предприети 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

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

Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта, или други лекарствени продукти (напр. хепарин) може да повишат нивата на калия. В зависимост от случая, трябва да се предприеме проследяване на калиевите нива (виж раздел 4.4).

За обратимо повишаване на серумните концентрации на литий, както и за токсичност, е съобщено по време на едновременно прилагане на литий и АСЕ-инхибитори. Подобен ефект може да се прояви и с ангиотензин II-рецепторни антагонисти (AIIRAs). Не се препоръчва използване на кандесартан с литий. Ако комбинацията се окаже необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Когато AIIRAs се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (т.е. селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g / ден) и неселективни НСПВС), може да се появи отслабване на антихипертензивния ефект.

Както и при АСЕ-инхибиторите, едновременната употреба на AIIRAs и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, *включително* възможна остра бъбречна недостатъчност, както и до повишение на серумния калий, особено при пациенти с незадоволителна бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обсъди наблюдение на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Данни от клинични проучвания показват, че двойната блокада на ренин-ангиотензин- алдостероновата система (RAAS), чрез комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен, е свързана с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на един RAAS-действащ агент (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

|  |
| --- |
| Употребата на ангиотензин II-рецепторни антагонисти (AIIRAs) не се препоръчва по време на първия триместър от бременността (вж. точка 4,4). Употребата на AIIRAs е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4). |

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност, след експозиция на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността, не са убедителни, но не може да се изключи леко повишение на риска. Макар че няма контролирани епидемиологични данни за риска с AIIRAs, подобен риск за този клас лекарства е възможен. Освен в случай, че терапията се счита за крайно необходима, пациентки планиращи бременност трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с AIIRAs трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, трябва да се започне алтернативна терапия.

За лечението с ангиотензин 11-рецепторни антагонисти през втория и третия триместьр е известно, че при хора то индуцира фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията на AIIRAs е от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвъково изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали AIIRAs, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

### Кърмене

Тъй като не е налична информация относно използването на Кандегамма по време на кърмене, то Кандегамма не се препоръчва. Алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност са за предпочитане по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

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

Няма проучвания за ефектите на кандесартан върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, трябва да се има предвид възможна поява на виене на свят или умора по време на лечение с Кандегамма.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

*Лечение на хипертония*

В контролирани клинични проучвания нежеланите реакции са били леки и преходни. Общата честота на нежеланите лекарствени реакции не показва връзка с дозата или възрастта. Прекратяването на лечение с кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%) поради нежелани събития е със сходна честота.

В един обобщен анализ на данните от клинични проучвания при пациенти с хипертония, нежеланите лекарствени реакции с кандесартан цилексетил са определени възоснова на честотата на нежелани събития с кандесартан цилексетил най-малко 1% по-високи от честотата, наблюдавана с плацебо. Съгласно това определение, най-често докладваните нежелани реакции са били замаяност / световъртеж, главоболие и респираторна инфекция.

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

Честотите, използвани в таблицата на раздел 4.8 са: много чести (≥1/10), чести (≥ 1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1, 000), много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системно-органни класове** | **Честота** | **Нежелан ефект** |
| Инфекции и паразитози | Чести | Респираторна инфекция |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Много редки | Левкопения, неутропения и агранулоцитоза |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Много редки | Хиперкалиемия, хипонатриемия |
| Нарушения на нервната система | Чести | Замаяност / световъртеж, главоболие |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Много редки | Кашлица |
| Стомашно-чревни нарушения | Много редкиС неизвестна честота | ГаденеДиария |
| Хепатобилиарни нарушения | Много редки | Повишени стойности начернодробните ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много редки | Ангиоедем, обрив, уртикария, сърбеж |
| 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 (виж раздел 4.4) |

*Лабораторни находки*

Като цяло, няма клинично значими влияния на кандесартан върху рутинните лабораторни променливи. Както и при други инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавани са били слаби понижения в стойностите на хемоглобина. Обикновено за пациентите приемащи кандесартан е необходимо нерутинно наблюдение на лабораторните вариабилности. Въпреки това, при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване нивата на серумния калий и креатинин.

*Педиатрична популация*

Безопасността на кандесартан цилексетил е била наблюдавана при 255 деца и юноши с хипертония, на възраст от 6 до 18 години, по време на 4 седмично клинично проучване за ефикасност, както и 1 годишно open label проучване (вж. т. 5.1). В почти всички различни органи и системи, честотата на нежеланите реакции при деца са в рамките на обхвата чести / нечести. Въпреки че естеството и тежестта на нежеланите реакции са подобни на тези при възрастни (вж. таблицата по-горе), честотата на всички нежелани събития е по-висока при деца и юноши, особено при:

* Главоболие, световъртеж и инфекция на горните дихателни пътища, са "много чести" (т.е. ≥1/10) при деца и "чести" (≥1/100 до <1/10) при възрастни;
* Кашлицата е "много честа" (т.е. > 1/10) при деца и "много рядка" (<1/10 000) при възрастни;
* Обривът е "чест" (т.е. ≥ 1/100 до <1/10) при деца и "много рядък" (<1/10 000) при възрастни;
* Хиперкалиемия, хипонатриемия и нарушена чернодробна функция са "нечести" (> 1/1 000 до <1/100) при деца и "много редки" (<1/10 000) при възрастни;
* Синусова аритмия, назофарингит, пирексия, са "чести" (т.е. ≥ 1/100 до <1/10), а орофарингеалната болка е "много честа" (т.е. ≥ 1/10) при деца, но никой не е докладван при възрастни. Все пак това са временни и широко разпространени заболявания в детска възраст.

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

*Лечение на сърдечна недостатъчност*

Профилът на нежеланите реакции на кандесартан при пациенти със сърдечна недостатъчност е бил в съответствие с фармакологията на лекарствения продукт и здравния статус на пациентите. В клиничната програма CHARM, сравнявайки кандесартан цилексетил в дози до 32 mg (N = 3803) с плацебо (N = 3796), 21,0% от групата на кандесартан и 16,1% от плацебо групата са прекратили лечението поради нежелани събития. Най-често докладваните нежелани реакции са хиперкалиемия, хипотония и бъбречна недостатъчност. Тези събития са по-чести при пациенти над 70-годишна възраст, диабетици или лица, които са получавали и други лекарствени продукти, които влияят на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, по-специално ACE-инхибитори и/ или спиронолактон.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системо-органни класове** | **Честота** | **Нежелан ефект** |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Много редки | Левкопения, неутропения и агранулоцитоза |
| Нарушения на метаболизма и храненето | ЧестиМного редки | Хиперкалиемия, Хипонатриемия |
| Нарушения на нервната система | Много редки | Замайване, главоболие |
| Съдови нарушения | Чести | Хипотония |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Много редки | Кашлица |
| Стомашно-чревни нарушения | Много редкиС неизвестна честота | ГаденеДиария |
| Хепатобилиарни нарушения | Много редки | Повишени стойности на чернодробните ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много редки | Ангиоедем, обрив, уртикария, сърбеж |
| 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 предразположени пациенти (виж раздел 4.4) |

*Лабораторни находки*

Хиперкалиемия и бъбречно увреждане се наблюдават често при пациенти, лекувани с кандесартан, при индикация за сърдечна недостатъчност. Препоръчва се периодично проследяване на серумния креатинин и калий (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

**България**

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.:+35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

### *Симптоми*

Въз основа на фармакологични съображения, основната проява на предозиране е вероятно да бъде симптоматична хипотония и замаяност. В единичните съобщения за случаи на предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на възрастен пациент е без особени последствия.

### *Мерки*

В случай на симптоматична хипотония, е необходимо симптоматично лечение с проследяване на жизнените показатели. Пациентът трябва да бъде поставен легнал по гръб с вдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазмения обем чрез инфузия, например с изотоничен физиологичен разтвор. Ако гореописаните мерки не са достатъчни, може да се прилагат симпатикомиметици.

Кандесартанът не се отстранява чрез хемодиализа.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти

АТС код: С09СА06

Механизъм на действие

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно­съдови заболявания. Той има роля и в патогенезата на хипертрофия и увреждане на някои вътрешни органи. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконстрикция, алдостеронова стимулация, регулиране на водно-солевата хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж, се медиират чрез тип 1 (AT1) рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Кандесартан цилексетил е прекурсор, подходящ за перорално приложение. Той бързо се превръща в активното вещество кандесартан, чрез хидролиза на естер по време на абсорбция от стомашно- чревния тракт. Кандесартан е AIIRA, селективен към АТ 1 рецепторите образуващ здрава връзка с тях, респ. бавна дисоциация от рецепторите. Не притежава агонистична активност.

Кандесартан не инхибира АСЕ, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Няма ефект върху АСЕ и не потенцира брадикинин или субстанция Р. В контролирани клинични проучвания, сравняващи кандесартан с АСЕ-инхибитори, честотата на сухата кашлица е по-ниска при пациенти, получаващи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът на ангиотензин II (AT1) рецепторите води до свързано с дозата увеличение на плазмените нива на ренин, ангиотензин I и ангиотензин II, както и намаление в плазмената концентрация на алдостерон.

Клинична ефикасност и безопасност

*Хипертония*

При хипертония, кандесартан предизвиква дозозависимо, дълготрайно понижаване на артериалното налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намалено системно периферно съпротивление, без рефлекторно увеличение на сърдечната честота. Няма данни за сериозна хипотония при първоначална доза или ребаунд ефект след прекратяване на лечението.

След прилагане на еднократна доза кандесартан цилексетил началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва в рамките на 2 часа. При продължително лечение, най-чувствително намаляване на кръвното налягане с всяка доза обикновено се постига в рамките на четири седмици и се поддържа по време на продължително лечение. Според мета-анализ, средният допълнителен ефект при увеличаване на дозата от 16 mg до 32 mg веднъж дневно е бил малък. Като се има предвид интер-индивидуална вариабилност, при някои пациенти може да се очаква ефект, по- голям от средния. Кандесартан цилексетил веднъж дневно осигурява ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика между максималния и минималния ефект по време на дозовия интервал. Антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лосартан са сравнени в две рандомизирани, двойно-слепи проучвания при общо 1268 пациенти с лека до умерена хипертония. Артериалното налягане (систолно / диастолно) е било понижено на 13,1/10,5 mmHg с кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и 10,0/8,7 mmHg с лосартан калий 100 mg веднъж дневно (разлика в намаляване на кръвното налягане 3,1/1,8 mmHg, Р <0,0001 / Р <0,0001).

Когато кандесартан цилексетил се прилага заедно с хидрохлоротиазид, понижението на кръвното налягане е адитивно. Повишен антихипертензивен ефект се наблюдава, когато кандесартан цилексетил се комбинира с амлодипин или фелодипин.

Лекарствените продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система имат по- слабо изразен антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (обикновено населението е с нисък ренин) в сравнение с не-чернокожи пациенти. Такъв е случаят и с кандесартан. В едно отворено клинично изпитване с 5156 пациенти с диастолна хипертония, понижаване на кръвното налягане по време на лечение с кандесартан е значително по-малко при чернокожи пациенти, отколкото не-чернокожи пациенти (14,4/10,3 mmHg, срещу 19,0/12,7 mmHg, р <0,0001 /р <0,0001).

Кандесартан увеличава или няма ефект върху бъбречния кръвоток, или увеличава скоростта на гломерулна

филтрация, докато бъбречното съдово съпротивление и филтрационната фракция се намаляват. В 3-месечно клинично проучване при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивно лечение с кандесартан цилексетил намалява екскрецията на албумин (съотношение албумин / креатинин 30%, 95% CI 15-42%). В момента няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресирането на диабетната нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил в доза 8-16 mg (средна доза 12 mg), веднъж дневно, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценявани в рандомизирано клинично изпитване върху 4937 възрастни пациенти (на възраст 70-89 години, 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерена хипертония в продължение на средно 3,7 години (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Пациентите са получавали кандесартан цилексетил или плацебо с друго допълнително антихипертензивно лечение, когато е било необходимо. Кръвното налягане е понижено от 166/90 на 145/80 mmHg в групата с кандесартан, и от 167/90 на 149/82 mmHg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка и големите сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нефатален инсулт и нефатален инфаркт на миокарда). Наблюдавани са 26,7 събития на 1000 пациенто-години в кандесартановата група срещу 30,0 събития на 1000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, р = 0,19).

Педиатрична популация - хипертония

Антихипертензивните ефекти на кандесартан бяха оценявани при деца с хипертония на възраст от 1 до 6 години, от 6 до 17 години в две рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови, четири седмични, вариращи в дозата проучвания.

При деца на възраст от 1 до 6 години, 93 пациенти, 74% от които са имали бъбречно заболяване, са рандомизирани да получават орално приложение на кандесартан цилексетил суспензия 0.05, 0.20 или 0.40 mg/kg веднъж дневно. Основният метод за анализ е наклон на промяната на систоличното кръвно налягане (SBP) като функция от дозата. SBP и диастолното кръвно налягане (DBP) намалява от 6.0/5.2 до 12.0/11.1 mmHg спрямо изходното ниво в трите дози на кандесартан цилексетил. Въпреки това, тъй като не е имало плацебо група, истинският размер на ефекта върху кръвното налягане остава несигурна, което прави окончателната оценка на съотношение полза- риск трудно в тази възрастова група.

При деца на възраст от 6 до 17 години, 240 пациенти са били рандомизирани да получават или плацебо или ниски, средни, или високи дози на 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 на кандесартан цилексетил са 4, 16 или 32 mg веднъж дневно. Кандезартан при сборни дози намалява SiSBP с 10.2 mmHg (р <0.0001) и SiDBP (Р = 0.0029) с 6.6 mmHg от основната линия. В групата на плацебо, е имало и намаляване с 3.7 mmHg на SiSBP (р = 0.0074) и 1.80 mmHg за SiDBP (р = 0.0992) от основната линия. Въпреки големия плацебо ефект, всички индивидуални кандесартан дози (и всички сборни дози) са били значително по-добри от плацебо. Максимална чувствителност в понижаване на кръвното налягане при деца под и над 50 kg се достига при дози от 8 mg и 16 mg, съответно и ефектът плато след тази точка.

От всички записани, 47% от пациентите са били чернокожи и 29% са били жени; средна възраст + / - SD е била 12.9 + / - 2,6 години. При деца на възраст от 6 до 17 години има тенденция за по-слаб ефект върху кръвното налягане при чернокожи пациенти, в сравнение с не-чернокожи пациенти.

*Сърдечна недостатъчност*

Лечението с кандесартан цилексетил намалява смъртността, намалява хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност и подобрява симптомите при пациенти с левокамерна систолна дисфункция, както е показано в (CHARM) /Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity Кандесартан при Сърдечна Недостатъчност - програма за Оценка на Намаляване на Смъртността и

Заболеваемостта/.

Това плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване за хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) при пациенти с функционален клас по NYHA от И до IV, се състои от три отделни проучвания: CHARM- Alternative (N = 2028) при пациенти с LVEF d 40% нелекувани с АСЕ инхибитор, главно поради непоносимост (основно поради кашлица, 72%), CHARM-Added (N = 2548) при пациенти с LVEF d 40% и лекувани с АСЕ-инхибитор, и CHARM-Preserved (N = 3023) при пациенти с LVEF > 40%, Пациентите на оптимална терапия на ХСН на изходно ниво са рандомизирани на плацебо или кандесартан цилексетил (титрирани от 4 mg или 8 mg веднъж дневно до 32 mg веднъж дневно, или най-високата поносима доза; средна доза 24 mg) и проследени в продължение на средно 37,7 месеца. След 6 месеца лечение 63% от пациентите, все още приемащи кандесартан цилексетил (89%) бяха на таргетната доза от 32 mg.

В CHARM- Alternative рискът от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН, беше значително намален с кандесартан в сравнение с плацебо, коефициент на риск (HR) 0,77 (95% CI: 0,67 до 0,89, р <0,001). Това съответства на намаление на относителния риск от 23%. Абсолютната разлика между пациентите на кандесартан 33,0% (95% CI: 30,1 до 36,0) и тези на плацебо 40,0% (95% CI: 37,0 до 43,1) е 7,0% (95% Cl: 11.02-02.08). Четиринадесет пациента беше необходимо да бъдат лекувани в хода на проучването, за да се предотврати летален изход на един пациент в резултат на сърдечно-съдово събитие или да бъдат хоспитализирани за лечение на сърдечна недостатъчност. Смъртността или първа хоспитализация в резултат на XCH също е намаляла значимо при лечение с кандесартан, HR 0,80 (95% CI: 0,70 до 0,92, р = 0,001). Абсолютната разлика между пациентите на кандесартан 36,6% (95% CI: 33,7 до 39,7) и пациентите на плацебо 42,7% (95% CI: 39,6 до 45,8) е 6,0% (95% CI: 10,03-01,08). Намалената смъртност и заболеваемост (ХСН хоспитализация) са следствие от благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил доведе до подобряване на функционалния клас по NYHA (р = 0,008).

В CHARM-Added, рискът от сърдечно-съдова смъртност или първа ХСН хоспитализация бе значително намален с кандесартан в сравнение с плацебо, HR 0,85 (95% CI: 0,75 до 0,96, р = 0,011). Това съответства на намаление на относителния риск от 15%. Абсолютната разлика между пациентите на кандесартан 37,9% (95% CI: 35,2 до 40,6) и пациентите на плацебо 42,3% (95% CI: 39,6 до 45,1) е 4,4% (95% CI: 8,2 до 0,6). Двадесет и трима пациенти трябваше да бъдат лекувани в хода на проучването, за да се предотврати смърт на един пациент от сърдечно-съдово събитие или да бъдат хоспитализирани за лечение на сърдечна недостатъчност. Рискът от смъртност или първа ХСН хоспитализация също е намалял значимо с кандесартан, HR 0,87 (95% CI: 0,78 до 0,98, р = 0,021). Абсолютната разлика между пациентите на кандесартан 42,2% (95% CI: 39,5 до 45,0) и пациентите на плацебо 46,1% (95% CI: 43,4 до 48,9) е 3,9% (95% CI: 7,8 до 0,1). Намалената смъртност и заболеваемост (ХСН хоспитализация) са следствие от благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил доведе до подобряване на функционалния клас по NYHA (р = 0,020).

В CHARM-Preserved, няма статистически значимо намаление на сърдечно-съдовата смъртност или първа ХСН хоспитализация, HR 0.89 (95% CI: 0,77 до 1,03, р = 0.118).

Смъртността по всяка причина не е била статистически значима, когато се разглежда отделно във всяко от трите CHARM изследвания. Въпреки това, всяка причина за смъртност е оценена и в сборни групи от населението, CHARM- Alternative и CHARM-Added, HR 0,88 (95% CI: 0,79 до 0,98, p = 0,018) и всичките три проучвания, HR 0,91 (95% CI: 0,83 до 1,00 , р = 0,055).

Благоприятният ефект на кандесартан не зависи от възрастта, пола и съпътстващото медикаментозно лечение. Кандесартан е ефективен също при пациенти, приемащи в същото време бета-блокери и АСЕ-инхибитори, като ползата от лечението е налице, независимо дали пациентите са приемали АСЕ-инхибитори в таргетната доза, препоръчвана от съответните насоки за лечение.

При пациентите със ХСН и подтисната левокамерна систолна функция (левокамерна фракция на изтласкване, LVEF d 40%), кандесартан намалява системното съдово съпротивление и белодробното капилярно налягане и повишава активността на плазмения ренин и концентрацията на ангиотензин II, като намалява нивото на алдостерона.

При две големи рандомизирани и контролирани изпитвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) са изследвани употребата при комбинация на АСЕ-инхибитор с ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е едно изпитване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдово или мозъчно-съдово заболяване, или захарен диабет тип 2, придружено с доказателства за увредени в периферията органи. VA NEPHRON-D е едно изпитване при пациенти с тип 2 захарен диабет и диабетна нефропатия.

Тези изпитвания не са показали значителен благоприятен ефект върху бъбреците и /или сърдечно­съдови резултати и смъртност, а се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остра бъбречна недостатъчност и /или хипотония, в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид подобните фармакодинамични свойства, тези резултати са важни и за други АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) e изпитване, предназначено за проверка на ползата от добавяне на алискирен към стандартна терапия с АСЕ-инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване, или и двете. Изпитването е прекратено рано, поради повишения риск от нежелани резултати. Сърдечно-съдова смърт и удар са числено по-често срещани в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, както и нежелани реакции и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) са докладвани по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 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 от кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на таблетната форма, в сравнение със същия перорален разтвор е приблизително 34% с много малка вариабилност. Очакваната абсолютна бионаличност на таблетката е 14%. Средна пикова серумна концентрация (Сmax) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Серумните концентрации на кандесартан се повишават линейно с увеличаване на дозата в терапевтичния диапазон на дозиране. Няма различия във фармакокинетиката на кандесартан при двата пола. Площта под кривата на серумната концентрация *спрямо* времето (AUC) на кандесартан не се влияе значимо от приема на храна.

Кандесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (повече от 99%).

Обемът на разпределение на кандесартан е 0,1 1 / Kg.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храната.

### Биотрансформаиия и елиминиране

Кандесартан се елиминира предимно в непроменен вид чрез урината и жлъчката, и само в малка степен се елиминира чрез чернодробния метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на данни *ин витро,* не се очаква взаимодействие *ин виво* с лекарства, чийто метаболизъм зависи от цитохром Р450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Крайното време на полуелиминиране на кандесартан е приблизително 9 часа. Не е наблюдавано кумулиране след многократни дози.

Тоталният плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml / min / Kg, бъбречния клирънс е около 0,19 ml / min / Kg. Елиминирането на кандесартан е както чрез гломерулна филтрация и така и чрез активна тубулна секреция. След перорална доза от 14С-белязан кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се екскретира в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато приблизително 56% от дозата се отделя във фекалиите като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

### Фармакокинетика при специални популации

При пациенти в старческа възраст (над 65 години) Стах и AUC на кандесартан се увеличават с

около 50% и съответно 80% в сравнение с млади индивиди. Въпреки това, повлияването на кръвното налягане и честотата на нежеланите събития са подобни след дадена доза кандесартан при млади и при възрастни пациенти (вж. точка 4.2).

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане Стах и AUC на кандесартан са увеличени по време на многократно дозиране с приблизително 50% и съответно 70%, но t1/2 не се променя, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са около 50% и 110%, съответно. Терминалното време на полуживот t1/2 е приблизително удвоено при пациенти с тежко бъбречно увреждане. AUC на кандесартан при пациенти, подложени на хемодиализа, е подобен на този при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

В две проучвания върху пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, беше наблюдавано увеличаване на средната AUC на кандесартан с около 20% в едното проучване и 80% в друго проучване (вж. точка 4.2).

Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на кандесартан бяха оценявани при деца с хипертония на възраст от 1 до 6 години и от 6 до 17 години в две еднодозови РК проучвания.

При деца на възраст от 1 до 6 години, 10 деца с тегло от 10 до 25 килограма получиха единична доза от 0.2 mg/kg перорална суспензия. Няма корелация между Стах и AUC с възрастта или теглото. Не бяха събрани данни за клирънс; Поради това корелация между клирънс и тегло/възраст в тази популация не е установена.

При деца на възраст от 6 до 17 години, 22 деца са получили еднократна доза от 16 mg таблетка. Няма корелация между Стах и AUC с възрастта. Въпреки това теглото изглежда корелира значително с Стах (р = 0.012) и AUC (р = 0.011). Не бяха събрани данни за клирънс, поради това корелация между клирънс и тегло/възраст в тази популация не е установена.

Деца на > 6-годишна възраст са имали експозиция, подобна на възрастни, на които е дадена същата доза.

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

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна или таргетна органна токсичност при клинично значими дози. Предклинични проучвания за безопасност на кандесартан върху мишки, плъхове, кучета и маймуни, при високи дози показаха ефект върху бъбреците и параметрите на червените кръвни клетки. Кандесартан довежда до намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дистензия, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) са причинени от кандесартан, което може да е вследствие на хипотензивния ефект, който води до промени на бъбречната перфузия. Освен това, кандесартан предизвиква хиперплазия / хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на кандесартан. В терапевтични дози на кандесартан при хора, хиперплазия / хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки не изглежда да има някакво значение.

При предклинични проучвания при нормотензивни новородени и млади плъхове, кандесартан води до намаляване на телесното тегло и теглото на сърцето. Както при възрастни животни тези ефекти се счита, че са резултат от фармакологичното действие на кандесартан. В най-ниската доза от 10 mg/kg излагане на кандесартан, установените нива бяха между 12 и 78 пъти, при деца на втзраст от 1 до 6 годишна възраст, които са получили кандесартан цилексетил при доза от 0.2 mg/kg и 7 до 54 пъти са установени при деца на възраст 6 до 17, които са получили кандесартан цилексетил в доза от 16 mg. Границите на безопасност по отношение ефектите върху теглото на сърцето *и* клиничното значение на това откритие са неизвестни.

Фетотоксичност е наблюдавана в края на бременността (вж. точка 4.6). Данните от ин витро и ин виво тестове за мутагенност показват, че кандесартан не проявява мутагенни или кластогенни свойства при условията на клинична употреба.

Няма доказателства за канцерогенност.

Системата ренин-ангиотензин-алдостерон играе критична роля в развитието на бъбреците в утробата. Блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система е доказано, че води до ненормално развитие на бъбреците при много млади мишки. Прилагане на лекарства, които действат директно върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон, могат да променят нормалното бъбречно развитие. Поради това децата на възраст по-малко от 1 година, не трябва да получават Кандегамма (вж т. 4.3).

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wоrwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Strasse 7

71034 Boblingen

Германия

Tel: 07031/6204-0

Fax: 07031/6204-31

E-Mail: info@woerwagpharma.com

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20120433

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

Дата на първо разрешаване: 17 Септември 2012 г.

Дата на последно подновяване: 21 Септември 2018 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2018