

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандесартан Актавис 8 mg таблетки  
Candesartan Actavis 8 mg tablets

Кандесартан Актавис 16 mg таблетки  
Candesartan Actavis 16 mg tablets

Кандесартан Актавис 32 mg таблетки  
Candesartan Actavis 32 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### Кандесартан Актавис 8 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).  
Всяка таблетка съдържа 129,80 mg лактоза монохидрат

#### Кандесартан Актавис 16 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).  
Всяка таблетка съдържа 121,80 mg лактоза монохидрат

#### Кандесартан Актавис 32 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).  
Всяка таблетка съдържа 243,60 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кандесартан Актавис 8 mg таблетки са бели, двойноизпъкнали таблетки, с размери 8x3 mm, с делителна черта от едната страна и гравирани надпис С8 от същата страна.

Кандесартан Актавис 16 mg таблетки са бели, двойноизпъкнали таблетки, с размери 8x3 mm, с делителна черта от едната страна и гравирани надпис С16 от същата страна.

Кандесартан Актавис 32 mg таблетки са бели, двойноизпъкнали таблетки, с размери 10,5 x3,6 mm, с делителна черта от едната страна и гравирани надпис С32 от същата страна.

Таблетката може да се раздели на равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Кандесартан Актавис 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 (левокамерна фракция на изтласкване  $\leq 40\%$ ), когато ACE инхибитори

не се понасят, или като допълваща терапията към АСЕ инхибитори при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, въпреки оптималната терапия, когато минералкортикоидни рецепторни антагонисти не се понасят (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка при хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза Кандесартан Актавис е 8 mg веднъж дневно. Максимален антихипертензивен ефект се постига до 4 седмици. При някои пациенти, чието артериално налягане не е достатъчно добре контролирано, дозата може да се увеличи до 16 mg веднъж дневно до максимум 32 mg веднъж дневно. Терапията трябва да се коригира според повлияването на артериалното налягане.

Кандесартан Актавис може също да се прилага с други антихипертензивни средства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Установено е, че добавянето на хидрохлоротиазид има адитивен антихипертензивен ефект в комбинация с различни дози на Кандесартан Актавис.

### *Популация в старческа възраст*

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

### *Пациенти с хиповолемия*

Начална доза от 4 mg може да се има предвид при пациенти с риск от хипотония, напр. като при пациенти с евентуална хиповолемия (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 според повлияването. Опитът с пациенти с много тежко бъбречно увреждане или със заболяване в терминален стадий ( $Cl_{creatinine} < 15 \text{ ml/min}$ ) е ограничен (вж. точка 4.4).

### *Пациенти с чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза от 4 mg веднъж дневно. Дозата може да се коригира според повлияването. Кандесартан Актавис е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. точки 4.3 и 5.2).

### *Чернокожи пациенти*

Антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слабо изразен при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи. Следователно, за контрол на артериалното налягане при чернокожи пациенти може по-често да е необходимо повишаване на дозата на Кандесартан Актавис и провеждане на съпътстваща терапия, в сравнение с нечернокожи пациенти (вж. точка 5.1).

### Педиатрична популация

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

Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно.

- При пациенти с тегло < 50 kg: При пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано, дозата може да се повиши до максимум 8 mg веднъж дневно.
- При пациенти с тегло  $\geq 50 \text{ kg}$ : При пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано, дозата може да се повиши до 8 mg веднъж дневно, а след това до 16 mg веднъж дневно, ако е необходимо (вж. точка 5.1).

Дози над 32 mg не са проучвани при педиатрични пациенти.

Максимален антихипертензивен ефект се постига до 4 седмици.

При деца с евентуална хиповолемия (напр. пациенти, лекувани с диуретици, особено такива с увредена бъбречна функция), лечението с кандесартан трябва да започне под строг лекарски контрол и трябва да се помисли за по-ниска от обичайната начална доза, посочена по-горе (вж. точка 4.4).

Приложението на кандесартан не е проучвано при деца със скорост на гломерулната филтрация по-ниска от 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (вж. точка 4.4).

#### Чернокожи педиатрични пациенти

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

Деца под 6 годишна възраст

- Безопасността и ефикасността при деца на възраст от 1 до <6 години не са установени. Наличните към момента данни са описани в точка 5.1, но не могат да се направят препоръки за дозировката.
- Кандесартан е противопоказан при деца на възраст под 1 година (вж. точка 4.3).

#### Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчителна начална доза на Кандесартан Актавис е 4 mg веднъж дневно. Постепенното повишаване на дозата до таргетна доза от 32 mg веднъж дневно (максимална доза) или най-високата поносима доза се извършва чрез удвояване на дозата на интервали от най-малко 2 седмици (вж. точка 4.4). Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция, включително проследяване на серумния креатинин и калия.

Кандесартан Актавис може да се прилага с други лекарствени продукти за лечение на сърдечна недостатъчност, включително АСЕ инхибитори, бета-блокери, диуретици и дигиталисови продукти или комбинация на тези лекарствени продукти. Кандесартан Актавис може да се прилага заедно с АСЕ инхибитор при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност въпреки оптималната стандартна терапия за сърдечна недостатъчност, когато минералкортикоидни рецепторни антагонисти не се понасят. Комбинацията от АСЕ инхибитор, калий-съхраняващ диуретик и Кандесартан Актавис не се препоръчва и трябва да се обмисля само след внимателна оценка на възможните ползи и рискове (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

#### *Специални популации пациенти*

Не е необходимо начално коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст или при болни с хиповолемия, бъбречно увреждане или леко до умерено чернодробно увреждане.

#### Педиатрична популация

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

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Кандесартан Актавис трябва да се приема веднъж дневно със или без храна.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храната.

### **4.3 Противопоказания**

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

- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.
- Деца под 1 година (вж. точка 5.3).
- Едновременната употреба на Кандесартан Актавис с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Бъбречно увреждане

Както при други средства, инхибиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да се очакват промени в бъбречната функция при чувствителни пациенти, лекувани с Кандесартан Актавис.

Когато Кандесартан Актавис се използва при пациенти с хипертония и с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумния калий и креатинина. Има ограничен опит с пациенти с много тежко увреждане или бъбречно заболяване в терминален стадий ( $Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$ ). При тези пациенти, Кандесартан Актавис трябва да се титрира внимателно при внимателно мониториране на артериалното налягане.

Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодично оценяване на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст на 75 години или по-възрастни и при пациенти с увредена бъбречна функция. По време на титриране на дозата на Кандесартан Актавис, се препоръчва проследяване на серумния креатинин и калия. Клиничните изпитвания при сърдечна недостатъчност не включват пациенти със серумен креатинин  $> 265 \mu\text{mol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

##### Едновременна терапия с АСЕ инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани лекарствени, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши когато Кандесартан Актавис се използва в комбинация с АСЕ инхибитор. Тройна комбинация от АСЕ инхибитор, минералкортикоиден рецепторен антагонист и кандесартан също не се препоръчва. Тези комбинации трябва да се използват под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

##### Хемодиализа

По време на диализа артериалното налягане може да бъде особено чувствително към блокада на  $AT_1$ -рецептор поради намаление на плазмения обем и активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това, при пациенти на хемодиализа Кандесартан Актавис трябва да се титрира внимателно при внимателно мониториране на артериалното налягане.

##### Стеноза на бъбречната артерия

Лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs), може да увеличат кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

##### Бъбречна трансплантация

Няма опит с приложението на Кандесартан Актавис при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация.

##### Хипотония

По време на лечение с Кандесартан Актавис при пациенти със сърдечна недостатъчност може да възникне хипотония. Тя може да се появи също и при пациенти с хипертония и с хиповолемия, напр. при тези, които получават високи дози диуретици. Трябва да се внимава при започване на терапията, като трябва да се направи опит за корекция на хиповолемията.

#### Анестезия и хирургични интервенции

По време на анестезия и хирургични интервенции може да възникне хипотония при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, поради блокиране на ренин-ангиотензиновата система. Много рядко, хипотонията може да бъде тежка, така че да се налага употребата на течности интравенозно и/или вазопресори.

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

Както при другите вазодилататори, необходимо е специално внимание при пациенти с хемодинамично значима стеноза на аортната или митралната клапа или с обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### Първичен хипералдостеронизъм

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

#### Хиперкалиемия

Едновременна употреба на Кандесартан Актавис с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които може да увеличат нивата на калия (напр. хепарин), може да доведе до увеличение на серумния калий при пациенти с хипертония.

Трябва да се проследява калия както е подходящо.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с Кандесартан Актавис, може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се периодично мониториране на серумния калий. Комбинацията на ACE инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (напр. спиронолактон) и Кандесартан Актавис не се препоръчва и трябва да се има предвид само след внимателна оценка на евентуалните ползи и рискове.

#### Общи

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 свързано с остра хипотония, уремия, олигурия или в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. Възможността за подобни ефекти с AIPRAs не може да се изключи. Както при всяко антихипертензивно средство, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично мозъчносъдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Антихипертензивният ефект на кандесартан може да бъде засилен от други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства, независимо дали са предписани като антихипертензивни средства или за други показания.

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

#### Бременност

DK/H/1838/LA/018

20180413

Лечение с AIPRAs не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с AIPRAs не се счита за важна, пациентките, планиращи забременяване, трябва да преминават към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с AIPRAs трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

При пациентки, при които е настъпила първата менструация (менархе), трябва редовно да се оценява възможността от бременност. Необходимо е да се предоставя подходяща информация и да се вземат мерки за предотвратяване на риска от лекарствена експозиция по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

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

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

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

#### Употреба при педиатрични пациенти, включително пациенти с бъбречно увреждане

Приложението на кандесартан не е проучвано при деца със скорост на гломерулната филтрация по-ниска от 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (вж. точка 4.2).

При деца с евентуално намален вътресъдов обем (напр. пациенти лекувани с диуретици, особено такива с увредена бъбречна функция), лечението с кандесартан трябва да се провежда под строг лекарски контрол и трябва да се помисли за по-ниска начална доза (вж. точка 4.2).

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

Съединенията, които са изследвани при клиничните фармакокинетични изпитвания, включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол/левоногестрел, глибенкламид, нифедипин и еналаприл). Не са идентифицирани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с тези лекарствени продукти.

Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти (напр. хепарин) може да увеличи нивата на калия. Трябва да се проследява калият, както е подходящо (вж. точка 4.4).

Съобщава се за обратимо увеличение на серумните концентрации и повишение на токсичността на литий при едновременното му приложение с ACE инхибитори. Подобен ефект може да възникне с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIPRAs). Употребата на кандесартан с литий не се препоръчва. Ако комбинирането е необходимо, препоръчва се внимателно проследяване на серумните нива на лития.

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

Както при АСЕ инхибиторите, едновременната употреба на АПРАs и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и до повишение на серумния калий, особено при пациенти с вече влошена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да са достатъчно хидратирани и трябва да се помисли за мониториране на бъбречната функция след започване на едновременна терапия и периодично след това.

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

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Употребата на АПРАs през първото тримесечие на бременността не се препоръчва (вж. точка 4.4). Употребата на АПРАs е противопоказана по време на второто и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първото тримесечие на бременността не са убедителни. Не може да се изключи обаче малко увеличение на риска. Макар че няма контролирани епидемиологични данни относно риска от АПРАs, е възможно да има подобен риск за този клас лекарства. Освен ако продължителната терапия с АПРАs не се счита за важна, пациентките, планиращи забременяване, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва да се спре незабавно, и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АПРАs по време на второто и трето тримесечие индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция на АПРАs от второто тримесечие на бременността нататък се препоръчва проверка с ултразвук на бъбречната функция и черепа.

Кърмачетата, чиито майки са приемали АПРАs, трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

Тъй като няма информация относно употребата на Кандесартан Актавис по време на кърмене, Кандесартан Актавис не се препоръчва, като за предпочитане е алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

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

Не са извършвани проучвания на ефектите на кандесартан върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има предвид обаче, че по време на лечение с Кандесартан Актавис понякога могат да възникнат замайване или умора.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Лечение на хипертония

При контролираните клинични изпитвания нежеланите реакции са били леки и преходни. Общата честота на нежеланите събития не показва връзка с дозата или възрастта. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е подобна при кандесартан цилексетил (3,1 %) и плацебо (3,2 %).

В един обобщен анализ на данните от клинично изпитване при пациенти с хипертония, нежеланите реакции при кандесартан цилексетил са определени въз основа на честота на нежелани събития на кандесартан цилексетил, която е най-малко с 1% по-висока от честотата, наблюдавана с плацебо. Според това определение, най-често съобщаваните нежелани реакции са замаяност/вертиго, главоболие и респираторна инфекция.

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

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

Системо-органи класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	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	Замайване/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, абнормна 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	Болка в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при податливи пациенти (вижте точка 4.4)

##### Лабораторни находки

По принцип, няма клинично значимо повлияване на Кандесартан Актавис върху рутинните лабораторни показатели. Както при другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавани са малки намаления на хемоглобина. Обикновено не е



необходимо рутинно проследяване на лабораторните показатели при пациенти, получаващи Кандесартан Актавис. При пациенти с бъбречно увреждане обаче се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумния калий и креатинина.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността на кандесартан цилексетил е наблюдавана при 255 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до <18 години по време на 4-седмично клинично изпитване за ефикасност и 1-годишно открито изпитване (вж. точка 5.1).

В почти всички различни системно-органи класове нежеланите реакции при деца са били в диапазона на чести/нечести. Докато естеството и тежестта на нежеланите реакции са сходни с тези при възрастните (вижте таблицата по-горе), честотата на всички нежелани събития е по-висока при деца и юноши, особено на:

- главоболие, замайване и инфекция на горните дихателни пътища, които са много чести (т.е.  $\geq 1/10$ ) при деца и чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при възрастни.
- Кашлицата е много честа (т.е.  $> 1/10$ ) при деца и много рядка ( $< 1/10\ 000$ ) при възрастни.
- Обривът е честа нежелана реакция (т.е.  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при деца и много рядка ( $< 1/10\ 000$ ) при възрастни.
- Хиперкалиемия, хипонатриемия и абнормна чернодробна функция - нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ) при деца и много редки ( $< 1/10\ 000$ ) при възрастни.
- Синусова аритмия, назофарингит, пирексия – чести (т.е.  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и орофарингеална болка – много честа (т.е.  $\geq 1/10$ ) при деца, но при възрастни не се съобщава. Тези нежелани реакции са временни и широко разпространени заболявания в детска възраст.

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

#### Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежелани събития на Кандесартан Актавис при пациенти със сърдечна недостатъчност съответства на фармакологията на лекарството и на здравния статус на пациентите. В клиничната програма CHARM, сравняваща Кандесартан Актавис в дози до 32 mg (n = 3 803) с плацебо (n = 3 796), 21,0 % от групата с кандесартан цилексетил и 16,1 % от групата с плацебо са преустановили лечението поради нежелани събития. Най-често съобщаваните нежелани реакции са хиперкалиемия, хипотония и бъбречно увреждане. Тези събития са по-чести при пациенти над 70-годишна възраст, диабетици или лица, получаващи други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, особено ACE инхибитор и/или спиронолактон.

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

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия
	Много редки	Хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Много редки	Замайване, главоболие
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене

	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, абнормна 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	Болка в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при податливи пациенти (вижте точка 4.4)

#### Лабораторни находки

Хиперкалиемията и бъбречното увреждане са чести при пациенти, лекувани с Кандесартан Актавис при показание сърдечна недостатъчност. Препоръчва се периодично проследяване на серумния креатинин и калия (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

Въз основа на фармакологични съображения, най-вероятно е основната проява на предозиране да бъде симптоматична хипотония и замаяване. При отделни съобщения за предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил), пациентите са се възстановили без проблеми.

#### Лечение

Ако възникне симптоматична хипотония, трябва да се предприеме симптоматично лечение и да се проследяват жизнените показатели. Пациентът трябва да се сложи в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, плазменият обем трябва да се увеличи чрез инфузия, напр. на изотоничен физиологичен разтвор. Ако горните мерки не са достатъчни, може да се приложат симпатомиметични лекарствени продукти. Кандесартан не може да се отстрани чрез хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група:

Ангиотензин II рецепторни антагонисти, чисти, АТС код: C09CA06

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и той играе роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и другите сърдечно-съдови нарушения. Той играе също роля в патогенезата на крайната органа хипертрофия и увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконстрикция, стимулация на алдостерона, регулация на хомеостазата на солта и водата и стимулиране на клетъчния растеж, се медирират чрез тип 1 (AT<sub>1</sub>) рецептор.

Кандесартан цилексетил е прекурсор, подходящ за перорално приложение. Той бързо се превръща в активното вещество кандесартан чрез естерна хидролиза по време на абсорбцията от стомашно-чревния тракт. Кандесартан е АПРА, селективен по отношение на АТ<sub>1</sub> рецепторите, който се свързва здраво със и се дисоциира бавно от рецептора. Той не притежава агонистична активност.

Кандесартан не инхибира АСЕ, който конвертира ангиотензин I до ангиотензин II и разгражда брадикинина. Не оказва ефект върху АСЕ и не потенцира брадикинина или субстанция Р. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан с АСЕ инхибитори, честотата на кашлица е била по-ниска при пациенти, получаващи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва със и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът с ангиотензин II (АТ<sub>1</sub>) рецепторите води до дозо-зависимо повишение на плазмените нива на ренина, нивата на ангиотензин I и ангиотензин II и до намаление на плазмената концентрация на алдостерон.

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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете.

Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

### Хипертония

При хипертония кандесартан причинява дозозависимо и продължително намаление на артериалното налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намалената системна периферна резистентност, без рефрактерно увеличение на сърдечната честота. Няма данни за сериозна или прекомерна хипотония при първа доза или ребаунд ефект след прекратяване на лечението.

След приложение на единична доза кандесартан цилексетил началото на антихипертензивния ефект обикновено започва до 2 часа. При продължително лечение най-голямо намаление на артериалното налягане с всяка доза обикновено се достига до четири седмици и се поддържа по

време на продължителното лечение. Според един мета-анализ, средният допълнителен ефект при повишаване на дозата от 16 mg на 32 mg веднъж дневно е малък. Като се има предвид индивидуалната вариабилност, при някои пациенти може да се очаква над средния ефект. Кандесартан цилексетил веднъж дневно осигурява ефективно и плавно понижение на артериалното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика между максималните и минималните ефекти по време на интервала на дозиране. Антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лозартан са сравнявани в две двойно-слепи рандомизирани клинични изпитвания с общо 1 268 пациенти с лека до умерена хипертония. Най-малкото намаление на артериалното налягане (систолично/диастолично) е 13,1/10,5 mmHg с кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и 10,0/8,7 mmHg с лозартан калий 100 mg веднъж дневно (разлика в намалението на артериалното налягане 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Когато кандесартан цилексетил се прилага заедно с хидрохлоротиазид, намалението на артериалното налягане е адитивно. Повишен антихипертензивен ефект е наблюдаван също и когато кандесартан цилексетил се комбинира с амлодипин или фелодипин.

Лекарствени продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система имат по-слабо изразен антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (обикновено нискоренинова популация) в сравнение с нечернокожи пациенти. Такъв е също и случаят с кандесартан. В едно открито клинично изпитване при 5 156 пациенти с диастолна хипертония понижението на артериалното налягане по време на лечение с кандесартан е значимо по-слабо при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти (14,4/10,3 mmHg срещу 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Кандесартан повишава кръвоснабдяването на бъбреците и или няма ефект върху скоростта на гломерулна филтрация или я увеличава, докато бъбречната съдова резистентност и фракцията на филтрация се намаляват. В 3-месечно клинично изпитване при пациенти с хипертония и със захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил намалява екскрецията на албумин в урината (съотношение албумин/креатинин, средно 30 %, 95 % CI 15-42 %). Понастоящем няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресията на диабетната нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8 - 16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценени в рандомизирано клинично изпитване с 4 937 пациенти в старческа възраст (на възраст 70 - 89 години, 21 % на възраст 80 или повече години) с лека до умерена хипертония, проследявани средно 3,7 години (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Пациентите са получавали кандесартан цилексетил или плацебо с добавено друго антихипертензивно лечение според нуждите. Артериалното налягане е намалено 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, основните сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нелетален инсулт и нелетален миокарден инфаркт). Регистрирани са 26,7 събития на 1 000 пациенто-години в групата с кандесартан в сравнение с 30,0 събития на 1 000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95 % CI 0,75 до 1,06,  $p = 0,19$ ).

#### Хипертония при педиатрична популация

Антихипертензивните ефекти на кандесартан са оценени при деца с хипертония на възраст от 1 до 6 години и от 6 до 17 години в две двойно-слепи, многоцентрови, рандомизирани 4-седмични изпитвания с различна дозировка.

При деца на възраст от 1 до 6 години, 93 пациенти, 74 % от които с бъбречно заболяване, са рандомизирани да получават перорално кандесартан суспензия 0,05, 0,20 или 0,40 mg/kg веднъж дневно. Основният метод на анализ е кривата на промяна в систоличното кръвно ДК/Н/1838/А/018

20180413

налягане, като функция на дозата. Систоличното и диастоличното кръвно налягане отбелязват понижение 6,0/5,2 до 12,0/11,1 mmHg от изходните стойности на трите дози кандесартан. Тъй като няма група на плацебо, истинската значимост на ефекта върху кръвното налягане остава несигурна, което затруднява една окончателна оценка на съотношението полза/риск в тази възрастова група.

При деца на възраст от 6 до 17 години, 240 пациенти са рандомизирани да получават или плацебо или ниски, средни или високи дози кандесартан в съотношение 1:2:2:2. При деца с тегло < 50 kg, дозите на кандесартан са 2, 8 или 16 mg веднъж дневно. При деца с тегло > 50 kg, дозите кандесартан са 4, 16 или 32 mg веднъж дневно. Кандесартан в обобщени дози понижава систоличното кръвно налягане с 10,2 mmHg ( $P < 0,0001$ ) и диастоличното кръвно налягане ( $P = 0,0029$ ) с 6,6 mmHg от изходната стойност. В групата на плацебо е наблюдавано понижение с 3,7 mmHg в систоличното кръвно налягане ( $p = 0,0074$ ) и 1,80 mmHg в диастоличното кръвно налягане ( $p = 0,0992$ ) от изходната стойност. Въпреки големия плацебо ефект, всички индивидуални дози кандесартан (и всички обобщени дози) са показали значително по-добър ефект от плацебо. Максималният отговор за понижаване на кръвното налягане при деца под и над 50 kg е достигнат при дози 8 mg и 16 mg съответно, а след това се появява плато ефект.

47% от участниците са чернокожи, 29 % са жени; средна възраст +/- стандартно отклонение 12,9 +/-2,6 години. При деца на възраст от 6 до 17 години има тенденция към по-слаб ефект върху кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи.

### Сърдечна недостатъчност

Лечение с кандесартан цилексетил намалява смъртността, намалява хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност и подобрява симптомите при пациенти с лявоентрикулна систолична дисфункция, както е установено в програмата Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

Тази програма за плацебо-контролирано, двойно-сляпо изпитване при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (XCH) с II до IV функционален клас по NYHA се състои от три отделни клинични изпитвания: CHARM-Alternative ( $n = 2\ 028$ ) при пациенти с  $LVEF \leq 40\%$ , нелекувани с ACE инхибитор поради непоносимост (предимно дължаща се на кашлица, 72 %), CHARM-Added ( $n = 2\ 548$ ) при пациенти с  $LVEF \leq 40\%$ , лекувани с ACE инхибитор, и CHARM-Preserved ( $n = 3\ 023$ ) при пациенти с  $LVEF > 40\%$ . Пациенти с оптимална терапия на XCH са рандомизирани на изходно ниво за получаване на плацебо или на кандесартан цилексетил (титриран от 4 mg или 8 mg веднъж дневно до 32 mg веднъж дневно или най-високата поносима доза, средната доза е 24 mg), с медиана на проследяване 37,7 месеца. След 6 месеца лечение 63 % от пациентите, все още приемащи кандесартан цилексетил (89 %), са били с таргетната доза от 32 mg.

В CHARM-Alternative съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради XCH е значимо намалена при кандесартан в сравнение с плацебо, коефициент на риска (HR) 0,77 (95 % CI: 0,67 до 0,89,  $p < 0,001$ ). Това съответства на намаление на относителния риск от 23 %. При пациентите с кандесартан 33,0 % (95 % CI: 30,1 до 36,0) и пациентите с плацебо 40,0 % (95 % CI: 37,0 до 43,1) са постигнали тази крайна точка, абсолютна разлика 7,0 % (95 % CI: 11,2 до 2,8). Четиринадесет пациенти трябва да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване за да се предотврати смъртта на един пациент от сърдечно-съдово събитие или хоспитализиране за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка за смъртност по всякакви причини или първа хоспитализация поради XCH също е значимо намалена с кандесартан, HR 0,80 (95 % CI: 0,70 до 0,92,  $p = 0,001$ ). При пациентите с кандесартан 36,6 % (95 % CI: 33,7 до 39,7) и пациентите с плацебо 42,7 % (95 % CI: 39,6 до 45,8), които са постигнали тази крайна точка, абсолютната разлика е 6,0 % (95 % CI: 10,3 до 1,8). И смъртността, и заболяемостта (хоспитализация поради XCH), компоненти на DK/H/1838/LA/018

20180413

тези съставни крайни точки, допринасят за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил води до подобряване на функционалния клас по NYHA ( $p = 0,008$ ).

В SHARM-Added съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е значимо намалена при кандесартан в сравнение с плацебо, HR 0,85 (95 % CI: 0,75 до 0,96,  $p = 0,011$ ). Това съответства на намаление на относителния риск с 15 %. 37,9 % от пациентите с кандесартан (95 % CI: 35,2 до 40,6) и 42,3 % от пациентите с плацебо (95 % CI: 39,6 до 45,1) са постигнали тази крайна точка, с абсолютна разлика от 4,4 % (95 % CI: 8,2 до 0,6). Двадесет и три пациенти трябва да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на един пациент от сърдечно-съдово събитие или хоспитализиране за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка за смъртност по всякакви причини или първа хоспитализация поради ХСН също е значимо намалена с кандесартан, HR 0,87 (95 % CI: 0,78 до 0,98,  $p = 0,021$ ). 42,2 % от пациентите с кандесартан (95 % CI: 39,5 до 45,0) и 46,1 % от пациентите с плацебо (95 % CI: 43,4 до 48,9) са постигнали тази крайна точка, с абсолютна разлика от 3,9 % (95 % CI: 7,8 до 0,1). Както смъртността, така и заболеваемостта, компоненти на тези съставни крайни точки, допринасят за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил води до подобряване на функционалния клас по NYHA ( $p = 0,020$ ).

В SHARM-Preserved не е постигнато статистически значимо намаление на съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа ХСН хоспитализацията, HR 0,89 (95 % CI: 0,77 до 1,03,  $p = 0,118$ ).

Смъртността по всякакви причини не е статистически значима, когато се изследва отделно във всяко от трите SHARM клинични изпитвания. Смъртността по всякакви причини обаче е оценявана също и в обобщени популации, SHARM-Alternative и SHARM-Added, HR 0,88 (95 % CI: 0,79 до 0,98,  $p = 0,018$ ) и във всичките три клинични изпитвания, HR 0,91 (95 % CI: 0,83 до 1,00,  $p = 0,055$ ).

Благоприятните ефекти на кандесартан се установяват, без значение от възрастта, пола и съпътстващото медикаментозно лечение. Кандесартан е ефективен също и при пациенти, приемащи едновременно бета блокери и ACE инхибитори, и е получена полза, независимо дали пациентите са приемали или не ACE инхибитори в таргетната доза, препоръчвана в терапевтичните ръководства.

При пациенти с ХСН и потисната лявоventрикулна систолична функция (лявоventрикулна фракция на изтласкване,  $LVEF \leq 40\%$ ), кандесартан намалява системната съдова резистентност и белодробното капилярно налягане, увеличава активността на плазмения ренин и концентрацията на ангиотензин II и намалява нивата на алдостерона.

## 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 употребата на разтвор за перорално приложение на кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на таблетна форма на кандесартан цилексетил в сравнение със същия разтвор за перорално приложение е приблизително 34 % с много малка вариабилност. Изчислената абсолютна бионаличност на таблетката следователно е 14 %. Средната максимална серумна концентрация ( $C_{max}$ ) се достига 3 - 4 часа след приема на таблетката. Серумните концентрации на кандесартан се увеличават линейно с увеличаване на дозите в терапевтичните дозови граници. Не са наблюдавани разлики свързани с пола във фармакокинетиката на кандесартан. Площта под кривата серумна концентрация-време (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от храна.

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

#### Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан се елиминира предимно в непроменен вид с урината и жлъчката и само в малка степен се отделя чрез чернодробен метаболизъм (CYP2C9). Наличните изпитвания на взаимодействията не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на данни *in vitro* не се очаква възникване на взаимодействие *in vivo* с лекарствени продукти, чийто метаболизъм зависи от изоензимите на цитохром P450 - CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният полуживот ( $t_{1/2}$ ) на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма кумулиране след многократно приложение.

Общият плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, а бъбречният клирънс - около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминиране на кандесартан се извършва както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция. След перорална доза на <sup>14</sup>C-белязан кандесартан цилексетил приблизително 26 % от дозата се отделя в урината под формата на кандесартан и 7 % като неактивен метаболит, а приблизително 56 % от дозата се открива във фецеса като кандесартан и 10 % като неактивен метаболит.

#### Фармакокинетика при специални популации

При лица в старческа възраст (над 65 години),  $C_{max}$  и AUC на кандесартан са увеличени приблизително с 50 % и 80 % съответно в сравнение с млади индивиди. Отговорът на артериалното налягане и честотата на нежеланите събития обаче са подобни след дадена доза на Кандесартан Актавис при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане  $C_{max}$  и AUC на кандесартан се увеличава при многократно приложение с приблизително 50 % и 70 % съответно, но терминалният полуживот не се променя в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са приблизително 50 % и 110 %. Терминалният полуживот на кандесартан се удвоява приблизително при пациенти с тежко бъбречно увреждане. AUC на кандесартан при пациенти на хемодиализа е подобна на тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

В две клинични изпитвания, и двете включващи пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, се установява увеличение на средната AUC на кандесартан с приблизително 20 % при едното изпитване и с 80 % при другото (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на кандесартан са оценени при деца с хипертония на възраст от 1 до 6 години и от 6 до 17 години в две фармакокинетични изпитвания с еднократна доза.

При деца на възраст от 1 до 6 години, 10 деца с тегло от 10 до 25 kg са получавали еднократна доза от 0,2 mg/kg перорална суспензия. Не е наблюдавана корелация между  $C_{max}$  и AUC с възрастта или теглото. Не са събирани данни за клирънса, затова не е известно дали има корелация между клирънса и теглото/възрастта при тази популация.

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

Деца над 6-годишна възраст са имали същата лекарствена експозиция като възрастните, на които е давана същата доза.

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на таргетните органи в клинично значими дози. При предклиничните изпитвания за безопасност се установяват ефекти на кандесартан във високи дози върху бъбреците и върху показателите на червените кръвни клетки при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква понижаване на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите върху бъбреците (напр. интерстициален нефрит, дилатация на тубулите, базофилни тубули; увеличени плазмени концентрации на урея и креатинин) се индуцират от кандесартан, което може да бъде следствие от хипотензивния ефект, водещ до промени в бъбречната перфузия. Освен това, кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са вследствие на фармакологичното действие на кандесартан. За терапевтичните дози на кандесартан при хора, хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки изглежда не е релевантна.

Наблюдавана е фетотоксичност на кандесартан в късна бременност (вж. точка 4.6).

Данни от изследване на мутагенността *in vitro* и *in vivo* показват, че кандесартан няма мутагенно или кластогенно действие при клинична употреба.

Няма данни за канцерогенност.

В предклинични изпитвания при новородени и млади плъхове с нормални стойности на кръвното налягане, кандесартан причинява понижаване на телесното тегло и теглото на сърцето. Както при възрастните животни, счита се, че тези ефекти са резултат от фармакологичното действие на кандесартан. При най-ниската доза от 10 mg/kg, експозицията на кандесартан е била между 12 и 78 пъти по-висока от нивата, открити при деца на възраст от 1 до 6 години, получаващи 0,2 mg/kg кандесартан цилексетил и 7 до 54 пъти по-високи от откритите при деца на възраст от 6 до <17 години, получаващи доза от 16 mg кандесартан. Тъй като при тези изпитвания не е идентифицирано ниво на липса на ефект, толерансът за безопасност на ефектите върху теглото на сърцето и клиничната значимост на находката остават неизвестни.

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система играе критична роля за вътреутробното развитие на бъбреците. Има данни, че блокирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система води до нарушено развитие на бъбреците при много млади мишки. Приложението на лекарства, които действат директно върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да окаже влияние върху нормалното развитие на бъбреците. По тази причина деца под 1 година не трябва да приемат кандесартан (вж. точка 4.3).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Хидроксипропил целулоза  
Кроскармелоза натрий  
ДК/Н/1838/А/018

20180413



Магнезиев стеарат  
Триетилов цитрат

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

Блистер от PVC-PVDC/Alu

Видове опаковки: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98, 100 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**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

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

Кандесартан Актавис 8 mg таблетки - рег. № 20110312  
Кандесартан Актавис 16 mg таблетки - рег. № 20110313  
Кандесартан Актавис 32 mg таблетки - рег. № 20110314

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

Дата на първо разрешаване: 16.05.2011 г.  
Дата на последно подновяване: 17.03.2016 г.

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

18.04.2018