

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение I
Код РДВ № 20110315/16/20170005/06
Разрешение № В6/171716-58718-21
14-04-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандесартан НСТ Актавис 8 mg/12,5 mg таблетки
Candesartan HCT Actavis 8 mg/12,5 mg tablets

Кандесартан НСТ Актавис 16 mg/12,5 mg таблетки
Candesartan HCT Actavis 16 mg/12,5 mg tablets

Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/12,5 mg таблетки
Candesartan HCT Actavis 32 mg/12,5 mg tablets

Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/25 mg таблетки
Candesartan HCT Actavis 32 mg/25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Кандесартан НСТ Актавис 8 mg/12,5 mg съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

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

Всяка таблетка Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/12,5 mg съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Всяка таблетка Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/25 mg съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка Кандесартан НСТ Актавис 8 mg/12,5 mg съдържа 117,30 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Кандесартан НСТ Актавис 16 mg/12,5 mg съдържа 109,30 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/12,5 mg съдържа 231,10 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/25 mg съдържа 218,60 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кандесартан НСТ Актавис 8 mg/12,5 mg таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна и гравирани надписи CN8 от същата страна.

Кандесартан НСТ Актавис 16 mg/12,5 mg таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна и гравирани надписи CN16 от същата страна.

Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/12,5 mg таблетки са бели, овални, двойноизпъкнали, 12 mm x 7 mm, с делителна черта от двете страни и надпис 32/12 от едната страна.



Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/25 mg таблетки са бели, овални, двойноизпъкнали, 12 mm x 7 mm, с делителна черта от двете страни и надпис 32/25 от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кандесартан НСТ Актавис е показан за:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, чието артериално налягане не се контролира оптимално с монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Кандесартан НСТ Актавис е една таблетка веднъж дневно

Препоръчва се титриране на дозата с отделните компоненти (кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид). Когато е клинично подходящо, може да се има предвид директно преминаване от монотерапия към терапия с Кандесартан НСТ Актавис. Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил, когато се сменя монотерапия с хидрохлоротиазид. Кандесартан НСТ Актавис може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не е контролирано оптимално с монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид или с по-ниски дози Кандесартан НСТ Актавис (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Максимален антихипертензивен ефект обикновено се постига до 4 седмици от началото на лечението.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с хиповолемия

Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с риск от хипотония, напр. пациенти с евентуална хиповолемия (при тези пациенти може да се има предвид начална доза на кандесартан цилексетил от 4 mg).

Пациенти с бъбречно увреждане

При тази популация се предпочитат бримковите диуретици пред тиазидите. Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност (BSA)) преди лечение с Кандесартан НСТ Актавис (при тези пациенти препоръчителната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg).

Кандесартан НСТ Актавис е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (вж. точка 4.3).



Пациенти с чернодробно увреждане

Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане преди лечение с Кандесартан НСТ Актавис (при тези пациенти препоръчителната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg).

Кандесартан НСТ Актавис е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Кандесартан НСТ Актавис при деца на възраст между раждането и 18 години не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Кандесартан НСТ Актавис може да се приема със или без храна.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храната.

Няма клинично значимо взаимодействие между хидрохлоротиазид и храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към активни вещества, производни на сулфонамидите. Хидрохлоротиазид е активно вещество, производно на сулфонамидите.
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ BSA}$)
- Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза
- Рефрактерна хипокалиемия и хиперкалциемия
- Подагра
- Едновременната употреба на Кандесартан НСТ Актавис с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане/бъбречна трансплантация

При тази популация се предпочитат бримковите диуретици пред тиазидните. Когато Кандесартан НСТ Актавис таблетки се използва при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на стойностите на калия, креатинина и пикочната киселина.

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

Стеноза на бъбречната артерия

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

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрително поле, вторична миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно начало на намаление



на зрителната острота или болка в окото, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от започване на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медикаментозно или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Хиповолемия

При пациенти с хиповолемия и/или дефицит на натрий може да възникне симптоматична хипотония, както се описва при други средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това, употребата на Кандесартан НСТ Актавис таблетки не се препоръчва до коригирането на това състояние.

Анестезия и хирургични интервенции

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

Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс могат да отключат чернодробна кома. Няма клиничен опит с Кандесартан НСТ Актавис таблетки при пациенти с чернодробно увреждане.

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

Както при другите вазодилататори, е необходимо специално внимание при пациенти, страдащи от 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 средства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това употребата на Кандесартан НСТ Актавис таблетки не се препоръчва при тази популация.

Електролитен дисбаланс

Трябва да се извършва периодично изследване на серумните електролити на подходящи интервали. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да предизвикат водно-електролитен дисбаланс (хиперкалциемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия и хипохлоремична алкалоза).

Тиазидните диуретици могат да понижат екскрецията на калций в урината и да предизвикат интермитентно и слабо повишение на серумните концентрации на калция. Изразената хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приложението на тиазидите трябва да се преустанови преди изследването на паратироидната функция.

Хидрохлоротиазид увеличава дозозависимо екскрецията на калий в урината, което може да доведе до хипокалиемия. Този ефект на хидрохлоротиазид изглежда е по-слабо изразен, когато се комбинира с кандесартан цилексетил. Рискът от хипокалиемия може да е увеличен при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти, подложени на форсирана диуреза и при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти, получаващи едновременно терапия с кортикостероиди или аденокортикотропен хормон (ACTH).



Лечението с кандесартан цилексетил може да предизвика хиперкалиемия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност и/или бъбречно увреждане. Едновременната употреба на Кандесартан НСТ Актавис и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат да увеличат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до увеличение на серумния калий. Необходимо е мониториране на нивата на калия.

Установено е, че тиазидите увеличават пикочната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиден диуретик може да влоши глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително инсулин. По време на терапия с тиазид може да се манифестира латентен захарен диабет. Терапията с тиазиден диуретик може да бъде свързана с повишаване на нивата на холестерола и триглицеридите. При дозите, съдържащи се в Кандесартан НСТ Актавис, са наблюдавани само минимални ефекти. Тиазидните диуретици увеличават серумната концентрация на пикочна киселина и може да отключат подагра при чувствителни пациенти.

Фоточувствителност

Съобщават се случаи на реакции на фоточувствителност по време на употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако настъпи реакция на фоточувствителност се препоръчва спиране на лечението. Ако е важно да се поднови лечението, се препоръчва да се защитят участъците, изложени на слънце или на изкуствена UVA радиация.

Бременност:

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 преминат 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).

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

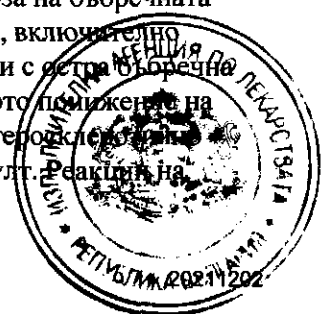
Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната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

Ако се прецени, че лечението с двойно блокиране е абсолютно необходимо, то това трябва да става само под наблюдението на специалист и при честото 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.

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 лекарствени продукти, които повлияват тази система, включително AIPRAs, е свързано с остра хипотония, уремия, олигурия или в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. Както при всяко антихипертензивно средство, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или атеросклероза на мозъчносъдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт. Реакции на



свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да възникнат при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза. Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при употребата на тиазидни диуретици.

Антихипертензивният ефект на Кандесартан НСТ Актавис може да бъде засилен от други антихипертензивни средства.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спряна приемът на Кандесартан НСТ Актавис и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съединенията, които са били изследвани при клиничните фармакокинетични изпитвания са варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин. Не са идентифицирани фармакокинетични взаимодействия от клинично значение при тези изпитвания.

Може да се очаква калий-намаляващият ефект на хидрохлоротиазид да се потенцира от други лекарствени продукти с действие, свързано със загуба на калий и хипокалиемия, като други калиуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбенексолон, пеницилин (натриев производни на салициловата киселина, стероиди, АСТН).



Едновременната употреба на Кандесартан НСТ Актавис и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта или други лекарствени продукти, които може да увеличат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий) може да доведе до повишение на серумния калий. Необходимо е подходящо мониториране на калия (вж. точка 4.4).

Хипокалиемия и хипомагнезиемия, индуцирани от диуретик, предразполагат към потенциалните кардиотоксични ефекти на дигиталисовите гликозиди и антиаритмичните средства. Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий, когато Кандесартан НСТ Актавис се прилага с такива лекарствени продукти и със следните лекарствени продукти, които може да индуцират *torsades de pointes*:

- Клас Ia антиаритмични средства (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин интравенозно, халопантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин интравенозно)

Съобщава се за обратимо увеличение на серумните концентрации и повишение на токсичността на литий при едновременното му приложение с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) или с хидрохлоротиазид. Подобен ефект се съобщава също и с AIPRAs. Употребата на кандесартан и хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва. Ако комбинирането е необходимо се препоръчва 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 AIPRAs 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.

Диуретичният, натриуретичният и антихипертензивният ефект на хидрохлоротиазид се намаляват от НСПВС.

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).

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се намалява от коlestипол или холестирамин.

Ефектът на недеполяризиращите миорелаксанти (напр. тубокурарин) може да се потенцира от хидрохлоротиазид.

Тиазидните диуретици може да увеличат серумните нива на калций поради намаляване на екскрецията. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки или витамин D, серумните нива на калция трябва да се мониторира и дозата да се коригира съответно.

Хипергликемичният ефект на бета блокерите и диазоксид може да се засили от тиазидите.



Антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден) може да увеличат бионаличността на диуретиците от тиазиден тип чрез намаляване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, предизвикани от амантадин.

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресорни ефекти.

Ортостатичната хипотония може да се влоши при едновременен прием на алкохол, барбитурати или анестетици.

Лечението с тиазиден диуретик може да влоши глюкозния толеранс. Може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително инсулин. Метформин трябва да се прилага внимателно поради риска от лактаcidoза, индуцирана от евентуална функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Хидрохлоротиазид може да предизвика намаление на артериалния отговор на пресорните амини (напр. адреналин), но не толкова, че да се изключи пресорен ефект.

Хидрохлоротиазид може да увеличи риска от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йод-контрастни средства.

Едновременното лечение с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и усложнения от типа на подаграта.

Едновременното лечение с баклофен, амифостин, трициклични антидепресанти или невroleптици може да доведе до засилване на антихипертензивния ефект и може да индуцира хипотония.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

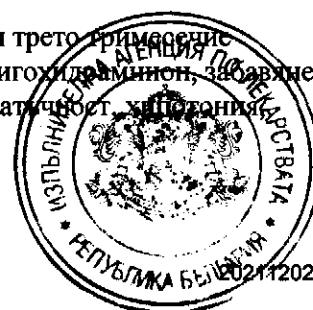
Бременност

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs):

Употребата на AIIAs през първото тримесечие на бременността не се препоръчва (вижте точка 4.4). Употребата на AIIAs 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 ACE 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 AIIAs, може да има подобен риск за този клас лекарства. Освен ако продължителната терапия с AIIAs 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 диагностицира бременност, лечението с AIIAs трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.

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



Ако възникне експозиция на AIIIRAs от второто тримесечие на бременността нататък, препоръчва се проверка с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Кърмачетата, чиито майки са приемали AIIIRAs, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид:

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първото тримесечие. Изпитванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид се предполага, че употребата му по време на второто и трето тримесечие може да компрометира фето-плацентарната перфузия и да предизвика фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения. Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на гестационен оток, гестационна хипертония или преекламписия, поради риска от хиповолемия и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редките ситуации, когато не може да се прилага друго лечение.

Кърмене

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs):

Тъй като няма информация относно употребата на кандесартан по време на кърмене, кандесартан 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.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата при човека. Тиазидите във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза, могат да инхибират лактацията. Употребата на хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. При употреба на хидрохлоротиазид по време на кърмене дозите трябва да бъдат поддържани възможно най-ниски.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършвани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Когато се управляват моторни превозни средства или се работи с машини, трябва да се има предвид, че понякога може да възникне замайване или умора по време на лечение с Кандесартан НСТ Актавис.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При контролирани клинични изпитвания с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид нежеланите реакции са били леки и преходни. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е подобна при кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (2,3 - 3,3 %) и плацебо (2,7 - 4,3 %).

По време на клиничните изпитвания с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, нежеланите реакции се ограничават до тези, които са съобщавани преди това при кандесартан цилексетил и/или хидрохлоротиазид.

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

Честотата, използвана в таблиците в точка 4.8, е: 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 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	Ангиедем, 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 (вж. точка 4.4)

Таблицата по-долу представя нежеланите реакции при монотерапия с хидрохлоротиазид, обикновено с дози от 25 mg или по-високи.

Системо-органи класове	Честота	Нежелани реакции
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, потискане на функцията на костния мозък, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипергликемия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия, хипокалиемия)



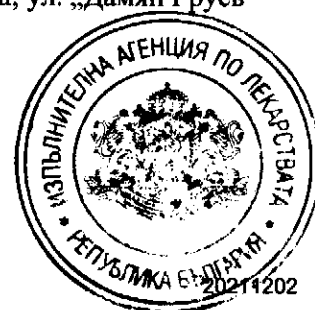
Психични нарушения	Редки	Нарушения на съня, депресия, безпокойство
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване, вертиго
	Редки	Парестезии
Нарушения на очите	Редки С неизвестна честота	Преходно замъглено зрение Остра миопия, остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
Сърдечни нарушения	Редки	Сърдечни аритмии
Съдов нарушения	Нечести Редки	Ортостатична хипотония Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Анорексия, загуба на апетит, стомашно дразнене, диария, запек
	Редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив, уртикария, реакции на фоточувствителност
	Редки	Токсична епидермална некролиза, кожни реакции, подобни на лупус еритематозус, реактивиране на кожен лупус еритематозус
Нарушения на мускулно- скелетната система и соединителната тъкан	Редки	Мускулен спазъм
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Глюкозурия
	Редки	Бъбречна дисфункция и интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Слабост
	Редки	Треска
Изследвания	Чести	Повишение на холестерола и триглицеридите
	Редки	Повишение на BUN и серумен креатинин

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

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.



4.9 Предозиране

Симптоми

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

Основната проява на предозиране на хидрохлоротиазид е остра загуба на течности и електролити. Наблюдавани са също и симптоми, като замайване, хипотония, жажда, тахикардия, вентрикуларни аритмии, седация/увредено съзнание и мускулни спазми.

Лечение

Няма специфична информация относно лечението на предозиране с Кандесартан НСТ Актавис таблетки. Предлагат се обаче следните мерки при предозиране.

Когато е показано, трябва да се има предвид предизвикване на повръщане или стомашна промивка. 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 на изотоничен физиологичен разтвор. Трябва да се проследяват и да се коригират серумните електролити и алкално-киселинния баланс при необходимост. Ако горните мерки не са достатъчни, може да се приложат симпатомиметични лекарствени продукти.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

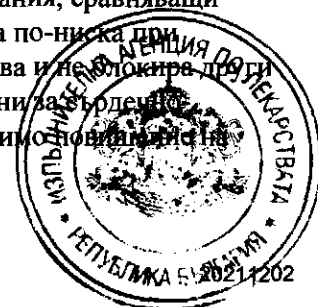
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II + диуретици, АТС код: C09DA06

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и той играе роля в патофизиологията на хипертонията и другите сърдечно-съдови нарушения. Той играе също роля за патогенезата на органната хипертрофия и крайното органно 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 медираат чрез тип 1 (AT₁) рецептор.

Кандесартан цилексетил е прекурсор, който бързо се превръща в активното лекарство кандесартан чрез естерна хидролиза по време на резорбцията от стомашно-чревния тракт. Кандесартан е AIIARs, селективен по отношение на AT₁ рецепторите, който се свързва здраво и се дисоциира бавно от рецептора. Той не притежава агонистична активност.

Кандесартан не повлиява ACE или другите ензимни системи, свързани обикновено с употребата на ACE инхибитори. Тъй като не оказва ефект върху разграждането на кинините или върху метаболизма на други вещества, напр. субстанция P, малко вероятно е приложението на AIIARs да е свързано с кашлица. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан цилексетил с ACE инхибитори, честотата на кашлица е била по-ниска при пациенти, получаващи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блоkira други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са важни за съдовата регулация. Антагонизмът с AT₁ рецепторите води до дозозависимо повишаване на



плазмените нива на ренина, нивата на ангиотензин I и ангиотензин II и до намаление на плазмената концентрация на алдостерон.

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

Хидрохлоротиазид инхибира активната реабсорбция на натрий, предимно в дисталните бъбречни тубули, и стимулира екскрецията на натрий, хлориди и вода. Бъбречната екскреция на калий и магнезий се увеличава дозозависимо, а калций се реабсорбира в по-голяма степен. Хидрохлоротиазид намалява плазмения обем и екстрацелуларната течност и намалява сърдечния дебит и артериалното налягане. При продължителна терапия, намалената периферна резистентност допринася за понижение на артериалното налягане.

Големи клинични изпитвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

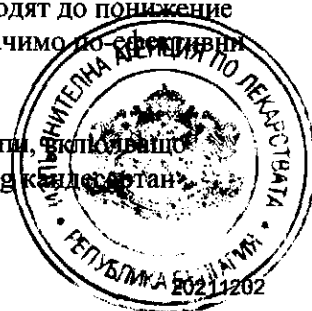
Кандесартан и хидрохлоротиазид имат адитивни антихипертензивни ефекти.

При пациенти с хипертония, кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид таблетки водят до дозозависимо и продължително намаление на артериалното налягане без рефлекторно 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/хидрохлоротиазид таблетки, началото на антихипертензивния ефект обикновено започва до 2 часа. При продължително лечение, най-голямо намаление на артериалното налягане се достига до четири седмици и се поддържа по време на продължителното лечение. Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид таблетки веднъж дневно осигуряват 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. В едно двойно-сляпо рандомизирано клинично изпитване, кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 16 mg/12,5 mg таблетки веднъж дневно понижава значимо повече артериалното налягане и контролира значимо повече пациенти, отколкото комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид 50 mg/12,5 mg веднъж дневно.

При двойно-слепи, рандомизирани изпитвания, честотата на нежеланите събития, особено кашлицата, е по-ниска при лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, отколкото при лечение с комбинации на ACE инхибитори и хидрохлоротиазид.

В две клинични изпитвания (рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани с паралелни групи), включващи 275 и 1 524 рандомизирани пациенти съответно, комбинациите с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 32 mg/12,5 mg и 32 mg/25 mg водят до понижение на артериалното налягане от 22/15 mmHg и 21/14 mmHg съответно и са значимо по-ефективни от съответните монокомпоненти.

В едно рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване с паралелни групи, включващо 1 975 рандомизирани пациенти, които не се контролират оптимално с 32 mg кандесартан



цилексетил веднъж дневно, добавянето на 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид води до допълнително понижение на артериалното налягане. Комбинацията на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 32 mg/25 mg е значимо по-ефективна от комбинацията 32 mg/12,5 mg, като общото средно понижение на артериалното налягане е 16/10 mmHg и 13/9 mmHg съответно.

Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид притежава подобна ефективност независимо от възрастта и пола на пациентите.

Понастоящем няма данни за употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с бъбречно заболяване/нефропатия, намалена левовентрикулна функция/застойна сърдечна недостатъчност и след миокарден инфаркт.

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 ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

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

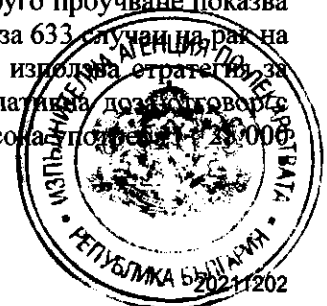
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични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

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\geq 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).



5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на всеки един от лекарствените продукти.

Абсорбция и разпределение

Кандесартан цилексетил

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. Средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) се достига 3 - 4 часа след приема на таблетката. Плазмените 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 плазмена 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.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се резорбира бързо от стомашно-чревния тракт с абсолютна бионаличност от приблизително 70 %. Едновременният прием на храна увеличава абсорбцията с приблизително 15 %. Бионаличността може да се намали при пациенти със сърдечна недостатъчност и изразен оток.

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

Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан цилексетил

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 на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма кумулиране след многократно приложение. Полуживотът на кандесартан остава непроменен (приблизително 9 h) след приложение на кандесартан цилексетил в комбинация с хидрохлоротиазид. Не се наблюдава допълнително кумулиране на кандесартан след многократни дози на комбинацията в сравнение с монотерапия.

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 чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. След перорална доза на ^{14}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 фекациите като кандесартан и 10 % като неактивен метаболит.



Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти напълно като непроменено лекарство чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Терминалният полуживот на хидрохлоротиазид е приблизително 8 часа. Приблизително 70 % от пероралната доза се елиминира с урината до 48 часа. Полуживотът на хидрохлоротиазид остава непроменен (приблизително 8 часа) след приложение на хидрохлоротиазид в комбинация с кандесартан цилексетил. Не се наблюдава допълнително кумулиране на хидрохлоротиазид след многократни дози на комбинацията в сравнение с монотерапия.

Фармакокинетика при специални популации

Кандесартан цилексетил

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 кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид таблетки 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 увеличават 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 % съответно. Терминалният полуживот на кандесартан се удвоява приблизително при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Фармакокинетиката при пациенти на хемодиализа е подобна на тази при болните с тежко бъбречно увреждане.

В две клинични изпитвания, 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.

Хидрохлоротиазид

Терминалният полуживот на хидрохлоротиазид е удължен при пациенти с бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма качествено нови токсични находки с комбинацията в сравнение с наблюдаваните при всеки компонент поотделно. При предклиничните изпитвания за безопасност се установяват ефекти на самия кандесартан във високи дози върху бъбреците и върху показателите на червените кръвни клетки при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква понижение на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите върху бъбреците (напр. регенерация, дилатация и базофилия в тубулите; 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. Добавянето на хидрохлоротиазид потенцира нефротоксичността на кандесартан. Освен това, кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени се причиняват от фармакологичното действие на кандесартан и са с незначителна клинична релевантност.

Наблюдавана е фетотоксичност на кандесартан в късна бременност. Добавянето на хидрохлоротиазид не повлиява значимо резултатите от изследванията на феталното развитие при плъхове, мишки или зайци (вж. точка 4.6).

Кандесартан и хидрохлоротиазид показват генотоксична активност в много високи концентрации/дозы. Данни от изследвания на генотоксичността *in vitro* и *in vivo* показват, че в



малка вероятността кандесартан и хидрохлоротиазид да имат мутагенна или кластогенна активност в условията на клинична употреба.

Няма данни някое от съединенията да е канцерогенно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Триетил цитрат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност след първо отваряне на опаковката за таблетки: 6 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Кандесартан НСТ Актавис 8 mg/12,5 mg и 16 mg/12,5 mg таблетки
Блистер от PVC-PVDC/Al
Видове опаковки: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98, 100 таблетки

Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/12,5 mg и 32 mg/25 mg таблетки
PVC/PVDC-Al блистер
Опаковка за таблетки (HDPE) със или без обезопасена за деца винтова капачка (PP) и сушител силикагел.

Опаковки:

Блистер: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 таблетки
Опаковка за таблетки: 30, 90, 250 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неупотребеният продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Кандесартан НСТ Актавис 8 mg/12,5 mg таблетки - рег. № 20110315
Кандесартан НСТ Актавис 16 mg/12,5 mg таблетки - рег. № 20110316
Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/12,5 mg таблетки - рег. № 20140005
Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/25 mg таблетки - рег. № 20140006

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

Дата на първо разрешаване :

Кандесартан НСТ Актавис 8 mg/12,5 mg и 16 mg/12,5 mg таблетки - 16.05.2011 г.

Кандесартан НСТ Актавис 32 mg/12,5 mg и 32 mg/25 mg таблетки – 09.01.2014 г.

Дата на последно подновяване: 02.02.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

