

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандекард 4 mg, 8 mg, 16 mg, 32 mg таблетки
Candecard 4 mg, 8 mg, 16 mg, 32 mg tablets

DATE П-5074/03.06.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Кандекард 4 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 4 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*)
Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 73,94 mg лактоза монохидрат.

Кандекард 8 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*)
Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 69,57 mg лактоза монохидрат.

Кандекард 16 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*)
Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 139,14 mg лактоза монохидрат.

Кандекард 32 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*)

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 278,27 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кандекард 4 mg таблетки: бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с гравирани надпис „4” от едната страна и делителна черта от другата страна.

Кандекард 8 mg таблетки: розова, шарена, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с гравирани надпис „8” от едната страна и делителна черта от другата страна.

Кандекард 16 mg таблетки: розова, шарена, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с гравирани надпис „16” от едната страна и делителна черта от другата страна.

Кандекард 32 mg таблетки: розова, шарена, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с гравирани надпис „32” от едната страна и делителна черта от другата страна.

Таблетката може да се разделя на две равни части.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания



Есенциална хипертония.

Лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност и увредена систолна функция на лявата камера (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$) като допълнение към лечението с АСЕ инхибитори или когато АСЕ инхибиторите не се понасят (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза е 8 mg веднъж дневно. Дозата може да се увеличи до 16 mg веднъж дневно. Ако кръвното налягане не се контролира достатъчно след 4 седмици на лечение с 16 mg веднъж дневно, дозата може още да се увеличи до максимално 32 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1). Ако с тази доза не се постигне контрол на артериалното налягане, се препоръчват алтернативни стратегии.

Лечението трябва да се коригира според повлияването на кръвното налягане. Максимален антихипертензивен ефект се постига 4 седмици след началото на лечението.

Приложение при пациенти в старческа възраст

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

Приложение при пациенти с намален вътресъдов обем

Може да се обмисли приложение на начална доза от 4 mg при пациенти с риск от хипотония, като например пациенти, при които има вероятност обемът да е намален (вж. също 4.4).

Приложение при нарушена бъбречна функция

Началната доза при пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти на хемодиализа, е 4 mg. Дозата трябва да се титрира според повлияването. Опитът при пациенти с много тежко или бъбречно увреждане в терминален стадий (креатининов клирънс 15 ml/min) е ограничен. (вж. точка 4.4.)

Приложение при нарушена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва първоначална доза от 2 mg веднъж дневно. Дозата трябва да се коригира според повлияването. Няма наличен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Комбинирано лечение

Доказано е, че добавянето на диуретик от тиазиден тип като хидрохлоротиазид има адитивен антихипертензивен ефект съвместно с кандесартан цилексетил.

Приложение при чернокожи пациенти

Антихипертензивният ефект на кандесартан цилексетил е по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти. Поради това, при чернокожи в сравнение с нечернокожи пациенти може по-често да е необходимо повишаване на дозата на кандесартан цилексетил и да се прилага комбинирана терапия с цел контролиране на кръвното налягане (вж. точка 5.1).

Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчвана начална доза кандесартан цилексетил е 4 mg веднъж дневно. Повишаването на дозата до таргетната доза от 32 mg веднъж дневно или до най-високата поносима доза се извършва чрез удвояване на дозата на интервали от най-малко 2 седмици (вж. точка 4.4).



Специални групи пациенти

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

Комбинирано лечение

Кандесартан цилексетил може да се прилага заедно с други видове лечение за сърдечна недостатъчност, включително АСЕ-инхибитори, бета-блокери, диуретици и дигиталис или комбинация от тези лекарствени продукти (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Начин на приложение

Кандесартан цилексетил трябва да се приема веднъж дневно с или без храна.

Деца и юноши (под 18 години) Кандесартан не се препоръчва за приложение при деца под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към кандесартан цилексетил или към някое от помощните вещества.

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

Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Както при други лекарства, които инхибират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да се очакват промени в бъбречната функция при чувствителни пациенти, лекувани с кандесартан цилексетил. Когато кандесартан цилексетил се прилага при пациенти с хипертония, които имат бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на стойностите на серумния калий и креатинина. Има ограничен опит при пациенти с много тежко бъбречно увреждане или бъбречно увреждане в терминален стадий (креатининов клирънс <15 ml/min). При тези пациенти дозата на кандесартан цилексетил трябва внимателно да се титрира, като стриктно се следи кръвното налягане.

Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодично изследване на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст >75 години или по-възрастни, и при пациенти с увредена бъбречна функция.

По време на титриране на дозата на кандесартан цилексетил, се препоръчва проследяване на серумния креатинин и калия. Клиничните изпитвания при сърдечна недостатъчност не са включвали пациенти със серумен креатинин >265 µmol/L (>3 mg/dL).

Комбинирана терапия с АСЕ-инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено увреждане на бъбречната функция и хиперкалиемия, може да се увеличи, когато кандесартан цилексетил се прилага в комбинация с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.8). Пациенти, на които се прилага такова лечение, трябва да се наблюдават редовно и внимателно.

Хемодиализа

По време на диализа кръвното налягане може да бъде особено чувствително към промените на АТ1-рецепторите, поради намален плазмен обем и активиране на ренин-ангиотензин-



алдостероновата система. Следователно, дозата на кандесартан цилексетил трябва да се титрира внимателно, като стриктно се проследява кръвното налягане на пациентите на хемодиализа.

Стеноза на бъбречната артерия

Други лекарствени продукти, които влияят на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, напр. инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), може да повишат кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията към единствен бъбрек. Подобен ефект може да се очаква при антагонистите на ангиотензин II рецепторите.

Бъбречна трансплантация

Няма опит по отношение на приложението на кандесартан цилексетил при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация.

Хипотония

По време на лечението с кандесартан цилексетил при пациенти със сърдечна недостатъчност може да възникне хипотония. Както е описано при другите средства, влияещи на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, това може да се случи също и при пациенти с хипертония, при които има намаление на вътресъдовия обем, като например пациенти, приемащи високи дози диуретици. При започване на лечението трябва да се внимава и трябва да се направи опит за коригиране на хиповолемията.

Анестезия и оперативно лечение

По време на анестезия и оперативна намеса на пациенти, лекувани с антагонисти на ангиотензин II, може да възникне хипотония поради блокада на ренин-ангиотензин системата. Много рядко, хипотонията може да бъде тежка, така че да се наложи приложението на интравенозни течности и/или вазопресори.

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

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

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това приложението на кандесартан цилексетил не се препоръчва.

Хиперкалиемия

Въз основа на опита от употребата на други лекарствени продукти, които влияят на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на кандесартан цилексетил с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които може да повишат стойностите на калия (напр. хепарин, нестероидни противовъзпалителни средства), може да доведе до повишаване на серумния калий при пациенти с хипертония.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с кандесартан цилексетил, може да възникне хиперкалиемия. По време на лечение с кандесартан цилексетил на пациенти със сърдечна недостатъчност се препоръчва периодично проследяване на серумния калий, особено



когато се приема едновременно с АСЕ-инхибитори и калий-съхраняващи диуретици като спиронолактон.

Бременност

Не трябва да се започва употребата на ангиотензин II антагонисти по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин II антагонисти не се смята за особено важна, при пациентките, които планират да забременеят трябва да се направи промяна в терапията, като се назначи алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва незабавно да се спре и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Общи предупреждения

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-адостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване, което е първопричинно, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които влияят на тази система, се свързва с остра хипотония, азотемия, олигурия или, рядко, с остра бъбречна недостатъчност. Вероятността от появата на подобни ефекти не може да се изключи при лечение с ангиотензин II антагонисти. Както при всяко друго антихипертензивно средство, прекомерното намаление на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично мозъчно-съдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Специални предупреждения относно помощните вещества

Кандекард съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени нарушения като непоносимост към галактоза, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва едновременната употреба с

Литий

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсичността по време на едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Подобен ефект може да възникне при приложение на антагонисти на ангиотензин II рецепторите и при едновременна употреба се препоръчва внимателно наблюдаване на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които може да увеличат стойностите на калия или да предизвикат хиперкалиемия

Въз основа на опита от употребата на други лекарствени продукти, които влияят на ренин-ангиотензин-адостероновата система, едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които повишават стойностите на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий.

Ако в комбинация с кандесартан се предписва лекарствен продукт, който влияе на стойностите на калия, препоръчително е да се проследяват стойностите на калий в плазмата (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба, която изисква внимание



Нестероидни противовъзпалителни средства (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози)

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

Както при ACE инхибиторите, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до увеличен риск от влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност и увеличаване на серумния калий, особено при пациенти с влошена от преди това бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено при пациенти в старческа възраст.

Пациентите трябва да се хидратират достатъчно и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започването на едновременна терапия и периодично след това.

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшестващото лечение с високи дози диуретици може да доведе до намаляване на втресъдовия обем и риск от хипотония в началото на терапията с кандесартан .

Други антихипертензивни средства

Антихипертензивният ефект на кандесартан може да се засили от други лекарствени продукти, които имат свойството да намаляват кръвното налягане, независимо дали са предписани като антихипертензивни средства или по други показания.

Кандесартан се елиминира само в малка степен чрез чернодробен метаболизъм (CYP2C9). Съществуващите проучвания на взаимодействията не показват влияние върху CYP2C9 и CYP3A4, но ефектът върху другите изоензими на цитохром P450 понастоящем не е известен.

Не са открити клинично значими взаимодействия.

Съединенията, които са изследвани при клиничните фармакокинетични проучвания, включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, орални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храна.

4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II антагонисти е противопоказна през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4)

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са довели до заключение; въпреки това, не може да се изключи леко увеличение на риска. Макар че няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II рецепторните инхибитори, за този клас лекарства може да съществува подобен риск. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин рецепторни блокери не се смята за особено важна, при пациентките, които планират да забременеят, трябва да се направи промяна в терапията, като се назначи алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност.



диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва незабавно да се спре и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на ангиотензин II антагонисти през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също и 5.3).

Ако експозицията на ангиотензин II антагонисти е започнала от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Деца, чиито майки са приемали ангиотензин II антагонисти, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Употреба по време на кърмене

Тъй като няма информация за употребата на кандесартан по време на кърмене, не се препоръчва приемането му в този период, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установени профили на безопасност, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за влиянието на кандесартан цилексетил върху способността за шофиране и работа с машини, но въз основа на фармакодинамичните му свойства няма вероятност кандесартан цилексетил да влияе на тази способност. Когато се управляват превозни средства или се работи с машини, трябва да се има предвид, че по време на лечението може да възникнат замаяване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Според честотата нежеланите реакции се разделят на:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), включително изолирани случаи.

Лечение на хипертония

При контролирани клинични изпитвания нежеланите лекарствени реакции са били леки и преходни, сравними с плацебо. Общата честота на нежеланите лекарствени реакции не показва връзка с дозата или възрастта. Броят на случаите на прекъсване на лечението поради нежелани лекарствени реакции е подобен при кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%).

При обобщен анализ на данни от клинични изпитвания се съобщава за следните чести ($> 1/100$) нежелани лекарствени реакции при кандесартан цилексетил с честота на нежеланите лекарствени реакции при кандесартан цилексетил най-малко с 1% по-висока от честотата, наблюдавана при плацебо:

Системно-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторна инфекция
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяване/вертиго, главоболие

Лабораторни изследвания

По принцип не е открито клинично значимо повлияване на рутинните лабораторни показатели от кандесартан цилексетил. Както при другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавано е слабо понижение на хемоглобина. Наблюдавано е повишение на креатинина, уреята или калия и намаление на натрия. Съобщава се за повишение на S-ALAT (S-GPT) като нежелана лекарствена реакция малко по-често при приложение на



кандесартан цилексетил, отколкото при плацебо (1,3% спрямо 0,5%). Обикновено не е необходимо рутинно проследяване на лабораторните показатели при пациенти, които приемат кандесартан цилексетил. Обаче, при пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва периодично проследяване на стойностите на серумния калий и креатинина.

Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите лекарствени реакции на кандесартан цилексетил при пациенти със сърдечна недостатъчност съответства на фармакологичните свойства на лекарството и на здравното състояние на пациентите. В клиничната програма CHARM, сравняваща кандесартан цилексетил в дози до 32 mg (n = 3 803) с плацебо (n = 3 796), 21,0% от пациентите в групата с кандесартан цилексетил и 16,1% от групата с плацебо са преустановили лечението поради нежелани лекарствени реакции. Често наблюдаваните нежелани реакции (>1/100, <1/10) са:

Системно-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречно увреждане

Лабораторни изследвания:

Повишение на креатинина, уреята и калия. Препоръчва се периодично проследяване на серумния креатинин и калий (вж.точка 4.4).

Постмаркетингово наблюдение

За следните нежелани лекарствени реакции се съобщава много рядко (<1/10 000) по време на постмаркетинговото приложение:

Системно-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
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	Много редки	Замайване, главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем, обрив, уртикария, прурит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (вж. точка 4.4).



4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

Ако се появи симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се проследяват жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазменият обем чрез инфузия, например на изотоничен физиологичен разтвор. Може да се приложат симпатомиметични лекарствени продукти, ако гореспоменатите мерки не са достатъчни. Кандесартан цилексетил не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II, самостоятелно АТС код С09СА06.

Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения. Той играе важна роля и в патогенезата на органната хипертрофия и увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, регулиране на солевата и водната хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж се медираат чрез рецептор от тип I (AT1).

Кандесартан цилексетил е прекурсор, подходящ за перорално приложение. Чрез естерна хидролиза по време на абсорбцията от стомашно-чревния тракт той бързо се превръща в активното вещество кандесартан.

Кандесартан е антагонист на ангиотензин II рецепторите, селективен за AT1 рецепторите, който се свързва здраво с рецептора и се дисоциира бавно. Той няма агонистично действие. Кандесартан не инхибира ACE (ангиотензин-конвертиращия ензим), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Няма ефект върху ACE и не потенцира брадикинина или субстанция P. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан цилексетил с ACE инхибитори, честотата на кашлица е била по-ниска при пациентите, приемащи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които се знае, че имат важно значение за регулирането на сърдечносъдовата дейност. Антагонизмът на ангиотензин II (AT1) рецепторите води до свързано с дозата повишение на стойностите на плазмения ренин, стойностите на ангиотензин I и ангиотензин II и до понижаване на плазмените концентрации на алдостерон.

Хипертония

При хипертония кандесартан причинява дозозависимо, продължително намаление на артериалното налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намаленото системно периферно съпротивление, без рефлукторно увеличаване на сърдечната честота. Няма



признаци за сериозна или прекомерна хипотензия след първата доза или синдром на отнемане (rebound ефект) след преустановяване на лечението.

След прилагане на еднократна доза на кандесартан цилексетил, началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва в рамките на 2 часа. При продължително лечение, максимално намаляване на кръвното налягане при каквато и да е доза обикновено се постига в рамките на четири седмици и се поддържа по време на продължително лечение. Според мета-анализ, средният допълнителен ефект от увеличаване на дозата от 16 mg на 32 mg веднъж дневно е малък. Като се има предвид вариабилността между отделните индивиди, при някои пациенти може да се очаква ефект над средния. Приложението на кандесартан цилексетил веднъж дневно осигурява ефективно и плавно намаляване на кръвното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика между максималния и минималния ефект през интервала на дозиране. Антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лозартан са сравнени при две рандомизирани, двойно-слепи изпитвания при общо 1 268 пациенти с лека до умерена хипертония. Минималното намаляване на кръвното налягане (систолично/диастолично) е 13,1/10,5 mm Hg при кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и 10,0/8,7 mm Hg при лозартан калий 100 mg веднъж дневно (разлика в намаляването на кръвното налягане 3,1/1,8 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$). Най-честите нежелани лекарствени реакции са респираторна инфекция (кандесартан 6,6%, лозартан 8,9%), главоболие (кандесартан 5,8%, лозартан 5,6%) и замаяване (кандесартан 4,4%, лозартан 1,9%).

Когато кандесартан цилексетил се прилага заедно с хидрохлоротиазид, намаляването на артериалното налягане е адитивно. Едновременното приложение на кандесартан цилексетил с хидрохлоротиазид или амлодипин се понася добре.

Кандесартан цилексетил има почти еднаква ефективност, независимо от възрастта и пола на пациентите. Лекарствените продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, имат по-слабо изразен антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (тази популация обикновено е с ниско ниво на ренин) в сравнение с нечернокожи пациенти. Това се отнася също и за кандесартан цилексетил. При открито клинично изпитване, при което са участвали 5 156 пациенти с диастолична хипертония, намаляването на кръвното налягане по време на лечение с кандесартан цилексетил е значимо по-малко при чернокожи в сравнение с нечернокожи пациенти (14,4/10,3 mm Hg спрямо 19,0/12,7 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Кандесартан цилексетил увеличава бъбречния кръвоток и или не влияе, или увеличава скоростта на гломерулна филтрация, като бъбречното съдово съпротивление и филтрационната фракция се намаляват. При 3-месечно клинично изпитване, в което са участвали пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил е намалило екскрецията на албумин с урината (съотношение албумин/креатинин средно 30%, 95% доверителен интервал 15-42%). Понастоящем няма данни за влиянието на кандесартан цилексетил върху прогресирането на диабетната нефропатия. При пациенти с хипертония и захарен диабет тип II, 12-седмично лечение с кандесартан цилексетил 8 mg до 16 mg не е оказало нежелани ефекти върху кръвната глюкоза или липидния профил. Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценени при рандомизирано клинично изпитване, в което са участвали 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 приемали кандесартан цилексетил или плацебо с добавяне на друго антихипертензивно лечение според нуждите.

Кръвното налягане е намалено от 166/90 на 145/80 mm Hg в групата с кандесартан цилексетил и от 167/90 на 149/82 mm Hg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка, големите сърдечно-съдови инциденти (сърдечно-съдова смъртност, нелетален инсулт и нелетален инфаркт на миокарда). Наблюдавани са 26,7 събития на 1000 пациенто-години в групата с кандесартан цилексетил спрямо 30,0 събития на 1000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, $p = 0,0001$).



Сърдечна недостатъчност

Лечението с кандесартан цилексетил намалява смъртността, намалява случаите на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност и подобрява симптомите при пациенти с левокамерна систолна дисфункция, както показват резултатите от програмата CHARM (Candesartan cilexetil in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) (Кандесартан цилексетил при сърдечна недостатъчност – оценка на намаляването на смъртността и заболяемостта).

Тази програма за мултинационални, плацебо-контролирани, двойно-слепи клинични изпитвания при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) с II до IV функционален клас по NYHA се състои от три отделни изпитвания: CHARM-Alternative (n = 2 028) при пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) 40%, нелекувани с ACE инхибитор поради непоносимост (предимно дължаща се на кашлица, 72%), CHARM-Added (n = 2548) при пациенти с ЛКФИ 40%, лекувани с ACE инхибитор, и CHARM-Preserved (n = 3023) при пациенти с ЛКФИ >40%. Пациентите с оптимална терапия на ХСН при изходното ниво са рандомизирани (разпределени на случаен принцип) в група с плацебо или кандесартан цилексетил (с постепенно повишение на дозата от 4 mg или 8 mg веднъж дневно до 32 mg веднъж дневно или до най-високата поносима доза, средна доза от 24 mg) и са проследявани в продължение на средно 37,7 месеца. След 6-месечно лечение 63% от пациентите, все още приемащи кандесартан цилексетил (89%), са достигнали целевата доза от 32 mg.

При CHARM-Alternative, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е значимо намалена при кандесартан цилексетил в сравнение с плацебо (риск коефициент (HR) 0,77,95% CI 0,67-0,89, p<0,001). Това съответства на намаление на относителния риск с 23%. Четиринадесет пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на пациент от сърдечно-съдово събитие или хоспитализирането му за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност по всякакви причини или първа хоспитализация поради ХСН е също значимо намалена при кандесартан цилексетил (HR 0,80,95% CI 0,70-0,92, p=0,001). И двете компоненти на тези съставни крайни точки — смъртността и заболяемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятните ефекти на кандесартан цилексетил. Лечението с кандесартан цилексетил е довело до подобряване на функционалния клас по NYHA (p=0,008).

В CHARM-Added, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е значимо намалена при кандесартан цилексетил в сравнение с плацебо (HR 0,85, 95% CI 0,75-0,96, p=0,011). Това съответства на намаляване на относителния риск с 15%. Двадесет и трима пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на пациент от сърдечно-съдово събитие или хоспитализирането му за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност поради всякаква причина или първа хоспитализация поради ХСН е също значимо намалена при кандесартан цилексетил (HR 0,87, 95% CI 0,78-0,98, p = 0,021). И двете компоненти на тези съставни крайни точки — смъртността и заболяемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятните ефекти на кандесартан цилексетил. Лечението с кандесартан цилексетил е довело до подобряване на функционалния клас по NYHA (p = 0,020).

В CHARM-Preserved, не е постигнато статистически значимо намаляване на съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН (HR 0,89, 95% CI 0,77-1,03, p=0,118). Цифровото намаление се отдава на намаления брой хоспитализации поради ХСН. Няма доказателства за ефекта върху смъртността при това изпитване.

Смъртността поради всякакви причини не е статистически значима при изследване поотделно при всяко от трите изпитвания CHARM. Обаче, смъртността поради всякакви причини е



изследвана и при обобщените данни от популациите, CHARM-Alternative и CHARM-Added (HR 0,88, 95% CI 0,79-0,98, p=0,018) и при трите изпитвания (HR 0.91, 95% CI 0.83-1.00, p=0.055). Благоприятните ефекти на кандесартан цилексетил върху сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализацията поради ХСН са сходни, независимо от възрастта, пола и съпътстващото медикаментозно лечение. Кандесартан цилексетил е ефективен и при пациенти, приемащи едновременно бета-блокери и АСЕ инхибитори, и има полза, независимо дали пациентите са приемали АСЕ инхибитори в целевата доза, препоръчвана от указанията за лечение. При пациентите с ХСН и потисната систолна функция на лявата камера (левокамерна фракция на изтласкване, ЛКФИ 40%), кандесартан цилексетил намалява системното съдово съпротивление и налягането в крайните белодробни капиляри, повишава активността на плазмения ренин и концентрацията на ангиотензин II и намалява стойностите 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 приложение на разтвор за перорално приложение на кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на таблетната форма в сравнение със същия разтвор за перорално приложение е приблизително 34% с много малка вариабилност. Следователно, изчислената абсолютна бионаличност на таблетката е 14%. Средната максимална серумна концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Серумните концентрации на кандесартан нарастват линейно с увеличаване на дозите в терапевтичните дозови граници. Не са наблюдавани междуполови различия във фармакокинетиката на кандесартан. Площта под кривата серумна концентрация/ време (AUC) на кандесартан не се влияе значимо от храна. Кандесартан се свързва с плазмените протеини във висока степен (над 99%). Привидният обем на разпределение на кандесартан е 0,1 l/kg.

Метаболизъм и елиминиране

Кандесартан се елиминира предимно в непроменена форма с урината и жлъчката и само в малка степен се елиминира чрез чернодробен метаболизъм. Терминалният елиминационен полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма кумулиране след многократно приложение.

Общият плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, като бъбречният клирънс е около 0,19 ml/min/kg. Елиминирането на кандесартан през бъбреците се осъществява и чрез гломерулна филтрация и чрез активна тубулна секреция. След перорално приложение на 14С-белязан кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се екскретира в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, а приблизително 56% от дозата се открива във фекалиите 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 се увеличават приблизително с 50% и 80% съответно в сравнение с млади индивиди.

Повлияването на кръвното налягане и честотата на нежеланите лекарствени реакции, обаче, са подобни след определена доза кандесартан при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане C_{max} и AUC на кандесартан се повишават при многократно приложение съответно с приблизително 50% и 70%, но t_{1/2} не се променя в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответстващите промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са приблизително 50% и 110%, съответно.

Терминалното t_{1/2} на кандесартан приблизително се удвоява при пациенти с тежко бъбречно



увреждане. AUC на кандесартан при пациенти на хемодиализа е подобна на тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е наблюдавано 23% увеличение на AUC на кандесартан (вж. точка 4.2 Дозировка и метод на приложение).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на таргетните органи при клинично приложими дози. При предклинични изпитвания за безопасност кандесартан е оказал въздействие върху бъбреците и параметрите на червените кръвни клетки след приложение във високи дози при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква намаление на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит).

Въздействието върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дистензия, базофилни тубули; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) са предизвикани от кандесартан, което може да е резултат от хипотензивния ефект, водещ до промени на бъбречната перфузия. Освен това, кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на кандесартан. При терапевтични дози кандесартан при хора хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки изглежда няма никакво значение.

Наблюдавана е фетотоксичност при късна бременност (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене). Данни от проучванията на мутагенността *in vitro* и *in vivo* показват, че кандесартан няма мутагенна или кластогенна активност в условията на клинична употреба. Няма данни за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Повидон К-30

Карагенан

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Железен оксид, червен (E172) (само за таблетките 8, 16 и 32 mg)

Титанов диоксид (E171) (само за таблетките 8, 16 и 32 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE): да се употребява до 3 месеца след първото отваряне

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се пази от влага.

6.5 Дани за опаковката

Кандекард 4 mg, 8mg и 16 mg таблетки

Al/Al блистер: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 таблетки

Al/Al перфориран блистер с еднократни дози: 50 x 1 таблетки

Al/Al Блистер с десикант: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 таблетки

Al/Al перфориран блистер с еднократни дози с десикант: 50 x 1 таблетки

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачка от полипропилен (PP) и силикагел като десикант: 30, 100, 500 таблетки

Кандекард 32 mg таблетки

Al/Al блистер: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 таблетки

Al/Al Блистер с десикант: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 таблетки

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачка от полипропилен (PP) и силикагел като десикант: 30, 100, 500 таблетки

Забележка! Бутилката от полиетилен с висока плътност (HDPE) съдържа десикант. Не поглъщайте.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovskova 57, 1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2009

