

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карбис 4 mg таблетки
 Карбис 8 mg таблетки
 Карбис 16 mg таблетки
 Карбис 32 mg таблетки

Karbis 4 mg tablets
 Karbis 8 mg tablets
 Karbis 16 mg tablets
 Karbis 32 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № <u>20100139</u>	
Разрешение № <u>П-7096</u>	<u>05.03.2010</u>
Одобрение № <u>/</u>	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 4 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).
 Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).
 Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).
 Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).

Помощни вещества:

	4 mg таблетки	8 mg таблетки	16 mg таблетки	32 mg таблетки
Лактоза	88,73 mg	84,93 mg	77,33 mg	154,66 mg

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

4 mg: Кръгли, бели, леко двойноизпъкнали, от едната страна с делителна черта със скосени ръбове.

8 mg: Кръгли, светло розови, леко двойноизпъкнали, от едната страна с делителна черта със скосени ръбове.

16 mg: Кръгли, светло розови, леко двойноизпъкнали, от едната страна с делителна черта със скосени ръбове.

32 mg: Кръгли, светло розови, леко двойноизпъкнали, от едната страна с делителна черта със скосени ръбове.

Таблетките могат а се делят на равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

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



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при хипертония

Препоръчаната начална доза и обичайната поддържаща доза е 8 mg веднъж дневно. Дозата може да се увеличи до 16 mg веднъж дневно. Ако артериалното налягане не се контролира достатъчно след 4 седмично лечение с 16 mg веднъж дневно, дозата може да се повиши до максималното 32 mg веднъж дневно (виж точка 5.1). Ако с тази доза не се постигне контрол на артериалното налягане, трябва да се помисли за алтернативна стратегия на лечение. Лечението трябва да се коригира в зависимост от отговора на артериалното налягане. Максималният антихипертензивен ефект се постига 4 седмици след началото на лечението.

Приложение при пациенти в старческа възраст

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

Приложение при пациенти с намален вътресъдов обем

При пациенти с риск от хипотония, като болни с вероятност за намален обем, може да се има предвид приложението на доза от 4 mg (виж също и точка 4.4).

Приложение при увредена бъбречна функция

Началната доза при пациенти с бъбречно увреждане, включително болни на хемодиализа е 4 mg. Дозата трябва да се увеличава постепенно според отговора. Опитът с пациенти с много тежко или терминално бъбречно увреждане ($Cl_{creatinine} < 15 \text{ ml/min}$) е ограничен. Виж точка 4.4.

Приложение при увредена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва доза от 2 mg веднъж дневно. Дозата може да се коригира според отговора. Няма опит с пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Комбинирано лечение

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

Приложение при чернокожи пациенти

Антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти. Поради това, повишаването на дозата на Карбис и комбинираното лечение може да са необходими по-често за контрол на артериалното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти (виж точка 5.1).

Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчвана начална доза на Карбис 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 най-малко от 2 седмици (виж точка 4.4).

Специални популации пациенти

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

Комбинирано лечение

Карбис може да се прилага с други видове лечение на сърдечна недостатъчност, включително ACE инхибитори, бета-блокери, диуретици и дигиталис или с комбинация от тези лекарствени продукти (виж също точки 4.4 и 5.1).



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

Приложение

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

Приложение при деца и юноши

Карбис не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради недостатъчни данни за безопасност и ефективност (виж точки 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
Втори и трети триместър от бременността (виж 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 Карбис.

Когато Карбис се прилага при хипертензивни пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на серумния калий и нивата на креатинина. Има ограничен опит при болни с много тежко или терминално бъбречно увреждане ($Cl_{creatinine} < 15 \text{ ml/min}$). При тези пациенти дозата на Карбис трябва внимателно да се повишава при щателно следене на артериалното налягане.

Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодично изследване на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст, на 75 години и по-възрастни, и при болни с увредена бъбречна функция. По време на повишаване на дозата на Карбис, се препоръчва мониториране на серумния креатинин и калия. Клиничните изпитвания при сърдечна недостатъчност не са включвали болни със серумен креатинин $>265 \mu\text{mol/L}$ ($>3 \text{ mg/dL}$).

Комбинирано лечение с ACE при сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани събития, особено нарушение на бъбречната функция и хиперкалиемия, може да се увеличи, когато кандесартан се прилага в комбинация с ACE инхибитор (вж. точка 4.8). Пациенти на такова лечение трябва да се мониторират редовно и внимателно.

Хемодиализа

По време на диализа артериалното налягане може да бъде особено чувствително към блокада на AT_1 -рецепторите, поради намален плазмен обем и активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това, дозата на Карбис трябва да се повишава внимателно, като се проследява щателно артериалното налягане на пациентите на хемодиализа.

Стеноза на бъбречната артерия

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



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

Бъбречна трансплантация

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

Хипотония

По време на лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност с Карбис може да възникне хипотония. Както е описано при другите средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, тя може да се появи също и при хипертензивни пациенти с намален вътресъдов обем, както и при болни, получаващи високи дози диуретици. Трябва да се внимава, когато се започва лечението и трябва да се направи опит за коригиране на хиповолемията.

Анестезия и оперативно лечение

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

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофна кардиомиопатия)

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

Първичен хипералдостеронизъм

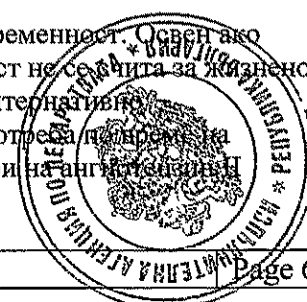
Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено няма да се повлияят от лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това, приложението на Карбис не се препоръчва.

Хиперкалиемия

Въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на Карбис с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повлияят нивата на калия (напр. хепарин) може да доведе до повишаване на серумния калий при хипертензивни пациенти. При болни със сърдечна недостатъчност, лекувани с Карбис, може да възникне хиперкалиемия. По време на лечение с Карбис на пациенти със сърдечна недостатъчност се препоръчва периодично проследяване на серумния калий, особено когато се приема едновременно с ACE инхибитори и калий-съхраняващи диуретици като спиронолактон.

Бременност

Ангиотензин II рецепторите не трябва да се назначават по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II рецепторния антагонист не се счита за жизнено важно, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с инхибитори на ангиотензин II



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Общи

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Възможността за подобни ефекти не може да се изключи при ангиотензин II рецепторите. Както при всички антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично мозъчно-съдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

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

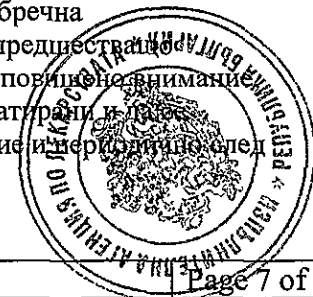
Антихипертензивният ефект на кандесартан може да се засили от други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства, независимо дали са предписани като антихипертензивни средства или с други показания.

Въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които повишат нивата на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий.

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации и токсичността на лития по време на едновременно приложение на литий с ACE инхибитори. Подобен ефект може да възникне и при приложение на антагонисти на рецепторите на ангиотензин II като при едновременна употреба се препоръчва внимателно мониториране на серумните нива на лития. Когато ангиотензин II рецепторни антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3g/дн.) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Както и при ACE инхибитори, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за развитие на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да проследява бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храна.



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторите не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторите е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър на бременността не са убедителни, но леко повишение на риска не може да се изключи. Освен, ако продължаването на приема на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се счита за жизненонеобходима, пациентките планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с инхибитори на ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, да започне алтернативно лечение.

Експозицията с ангиотензин II рецепторен антагонист по време на втория и третия триместър е известно, че индуцира фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Виж точка 5.3).

В случай на експозиция на ангиотензин II рецепторите през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа.

Бebета, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма налична информация относно използването на Карбис по време на кърмене, Карбис не се препоръчва за употреба като за предпочитане е алтернативно лечение с по-добър профил за безопасност, установени по време на кърмене, особено по време на кърмене на новородено или на недоносено бебе.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефекта на Карбис върху способността да се шофира и да се работи с машини, но въз основа на фармакодинамичните му свойства е малко вероятно той да повлияе тази способност. Когато се шофират моторни превозни средства или се работи с машини, трябва да се има предвид, че по време на лечение може да възникнат замайване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

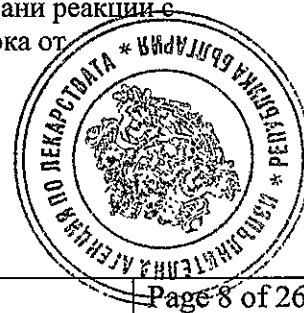
Лечение на хипертония

Общата честота на нежеланите събития не показва връзка с дозата или възрастта. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е била подобна в групата с кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%).

При един обобщен анализ на данни от клинични изпитвания следните нежелани реакции с кандесартан цилексетил са били съобщени с честота най-малко с 1% по-висока от наблюдаваната при плацебо.

Честотата се определя съгласно следна класификация:

- 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 $< 1/1\ 000$)



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

- Много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни)

Класификация по органи и системи	честота	Нежелани реакции
Инфекции и опаразитяване	чести	Респираторни инфекции
Нарушения на нервната система	чести	Замайване/вертиго, главоболие

Лабораторни изследвания

По принцип, не е открито клинически значимо повлияване на рутинните лабораторни показатели от кандесартан цилексетил. Както при другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавано е слабо понижение на хемоглобина. Отбелязано е повишение на креатинина, уреята или калия и намаление на натрия. Съобщава се за повишение на S-ALAT (S-GPT) като нежелана реакция малко по-често при приложение на кандесартан цилексетил, отколкото на плацебо (1,3% срещу 0,5%). Не се налага рутинно проследяване на лабораторните показатели при пациенти, получаващи кандесартан цилексетил. При пациенти с бъбречно увреждане обаче се препоръчва периодическо мониториране на нивата на серумния калий и креатинина.

Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите събития 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 болните в групата с кандесартан цилексетил и 16,1% от групата с плацебо са преустановили лечението поради нежелани събития. Често наблюдаваните нежелани реакции (>1/100, <1/10) са били:

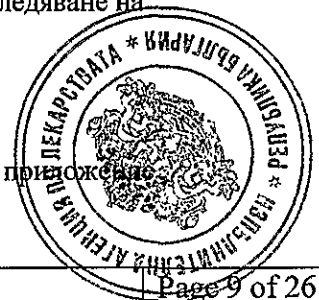
Класификация по органи и системи	честота	Нежелани реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	чести	Хиперкалиемия
Съдови нарушения	чести	Хипотензия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	чести	Бъбречно увреждане

Лабораторни изследвания:

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

Постмаркетингово наблюдение

Следните нежелани реакции се съобщават по време на постмаркетинговото приложение:



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

Класификация по органи и системи	честота	Нежелани 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
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишение на чернодробните ензими, абнормна чернодробна функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Много редки	Ангиоедем, обрив, уртикария, пруритус
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 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 замайване. При отделните съобщения за предозиране (с до 672 mg кандесартан цилексетил) пациентите са се възстановили без проблеми.

Лечение

Ако се появи симптоматична хипотензия, трябва да се започне симптоматично лечение и да се проследяват виталните показатели. Пациентът трябва да се сложи в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазмения обем чрез инфузия, например на изотоничен физиологичен разтвор. Може да се приложат симпатомиметични лекарства, ако гореспоменатите мерки не са достатъчни. Кандесартан не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II (кандесартан),



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

Ангиотензин II е предимно 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 органното 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 типа 1 (AT₁).

Кандесартан цилексетил е прекурсор, подходящ за перорално приложение. Чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в стомашно-чревния тракт той бързо се превръща в активното лекарство 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 ангиотензин-конвертиращия ензим, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Няма ефект върху ACE и не се потенцира брадикинина или субстанция P. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан с ACE инхибитори, честотата на кашлицата е била по-ниска при пациентите, получавали кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които се знае, че имат значение за регулирането на сърдечно-съдовата дейност. Антагонизмът на ангиотензин II (AT₁) рецепторите води до свързано с дозата повишение на нивата на плазмения ренин, нивата на ангиотензин I и ангиотензин II и до понижаване на плазмените концентрации на алдостерона.

Хипертония

При хипертония кандесартан причинява дозо-зависимо, продължително намаление на артериалното налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намаленото системно периферно съпротивление, без рефлекторно участване на сърдечната дейност. Няма признаци за сериозна или прекомерна хипотензия след първата доза или "rebound" ефект след преустановяване на лечението.

След прилагане на еднократна доза на кандесартан цилексетил, началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва до 2 часа. При продължително лечение максимално намаление на артериалното всяка доза обикновено се постига до четири седмици и се поддържа по време на продължително лечение. Според един мета-анализ, средният допълнителен ефект на увеличаване на дозата от 16 mg до 32 mg веднъж дневно е малък. Като се има предвид интериндивидуалната вариабилност, при някои пациенти може да се очаква ефект над средния. Приложението на кандесартан цилексетил веднъж дневно осигурява ефективно и плавно намаление на артериалното налягане по време на 24-часовия интервал на дозиране, с малка разлика между максималния и минималния ефект. Антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лозартан са сравнявани при две рандомизирани, двойно-слепи проучвания върху общо 1268 пациенти с умерена хипертония. Минималното намаление на артериалното налягане (систолично/диастолично) е било 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). Най-честите нежелани събития са били 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, намалението на артериалното налягане е адитивно. Едновременното приложение на кандесартан цилексетил с хидрохлоротиазид или амлодипин се понася добре.

Кандесартан има подобна ефективност, независимо от възрастта и пола на пациентите. Лекарствени 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. В едно отворено клинично изпитване при 5 156 пациенти с диастолично



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

хипертония намалението на артериалното налягане по време на лечение с кандесартан е било значимо по-малко при чернокожи в сравнение с нечернокожи 60J (14,4/10,3 mmHg срещу 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Кандесартан засилва бъбречния кръвоток и или няма ефект, или увеличава степента на гломерулна филтрация, като бъбречната съдова резистентност и филтрационната фракция се намаляват. В едно 3-месечно клинично изпитване при хипертензивни пациенти със захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил е намалило екскрецията на албумин с урината (съотношение албумин/креатинин средно 30%, 95% интервал на доверителност 15-42%). Понастоящем няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресирането на диабетната нефропатия. При хипертензивни пациенти със захарен диабет тип 2, 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 оценявани при едно рандомизирано клинично изпитване върху 4937 пациенти в напреднала възраст (на възраст 70-89 години; 21% на възраст 80 или по-възрастни) 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 добавяне на 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, големите сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нефатален инсулт и нефатален миокарден инфаркт). Наблюдавани са 26,7 събития на 1000 пациенто-години в групата с кандесартан срещу 30,0 събития на 1000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, $p = 0,19$).

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 резултата програмата CHARM (Candesartan in Heart failure - Assessment of R< Mortality and morbidity/ Кандесартан при сърдечна недостатъчно намаляването на смъртността и заболеваемостта).

Тази програма на мултинационално, плацебо-контролирано, двойно-сляпо клинично изпитване при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) с II до IV функционален клас по NYHA се състои от три отделни проучвания: CHARM-Алтернатива ($n=2028$) при пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) $< 40\%$, нелекувани с ACE инхибитор поради непоносимост (предимно, дължаща се на кашлица, 72%), CHARM-Допълнителна ($n=2548$) при пациенти с ЛКФИ $< 40\%$ и лекувани с ACE инхибитор, и CHARM-Запазена ($n=3023$) при пациенти с ЛКФИ $> 40\%$.

Пациентите с оптимална терапия на ХСН на изходно ниво са рандомизирани 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 таргетната доза от 32 mg.

В CHARM-Алтернатива, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е била значимо намалена при кандесартан в сравнение с плацебо (рисков коефициент (РК) 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 един болен от сърдечно-съдово събитие или да се хоспитализира за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност от всякаква причина или първа хоспитализация поради ХСН също е значимо намалена с кандесартан (РК 0,80, 95% CI 0,70-0,92, $p = 0,001$). И двата компонента



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

на тези съставни крайни точки - смъртността и заболяемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил е довело до подобряване на функционалния клас по NYHA ($p=0.008$).

В SHARM-Допълнителна, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация на ХСН е била значително намалена с кандесартан в сравнение с плацебо (HR 0,85, 95% CI 0,75-0,96, $p=0,011$). Това съответства на намаление на относителния риск с 15%. Двадесет и три пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на един болен от сърдечно-съдово събитие или да се хоспитализира за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност от всякаква причина или първа хоспитализация поради ХСН е била също значимо намалена с кандесартан (PK 0,87, 95% CI 0,78-0,98, $p=0,021$). И двата компонента на тези съставни крайни точки - смъртността и заболяемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан е довело до подобряване на функционалния клас по NYHA ($p=0,020$).

В SHARM-Запазена, не е постигнато статистически значимо намаление на съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН (PK 0,89, 95% CI 0,77-1,03, $p=0,118$). Бройното намаление се отдава на намаления брой хоспитализации поради ХСН. Няма данни за ефекта върху смъртността при това проучване.

Смъртността поради всякакви причини не е била статистически значима при изследване поотделно на всяко от трите проучвания на SHARM. Смъртността поради всякакви причини обаче е била изследвана и при обобщените данни от популациите, SHARM-Алтернативна и SHARM-Добавена (PK 0,88, 95% CI 0,79-0,98, $p=0,018$) и при всичките три проучвания (PK 0,91, 95% CI 0,83-1,00, $p=0,055$).

Благоприятните ефекти на кандесартан върху сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализацията поради ХСН са били постоянни, независимо от възрастта, пола и съпътстващото медикаментозно лечение. Кандесартан е бил ефективен и при пациенти, лекувани едновременно с бета-блокери и ACE инхибитори, и е получена полза независимо дали пациентите са приемали ACE инхибитори в таргетната доза, препоръчвана в ръководствата за лечение.

При пациенти с ХСН и отслабена левокамерна систолна функция (левокамерна фракция на изтласкване, LVEF $\leq 40\%$), кандесартан намалява системното съдово съпротивление и белодробното капилярно налягане, увеличава активността на плазмения ренин и концентрацията на ангиотензин II и намалява нивата на алдостерон.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение

След перорално приложение, кандесартан цилексетил се превръща в лекарственото 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 полови разлики във фармакокинетиката на кандесартан. Площта под кривата серумна концентрация-време (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от храна.

Кандесартан се свързва с плазмените протеини във висока степен (над 99%). Видимият обем на разпределение на кандесартан е 0,11/kg.

Метаболизъм и елиминиране



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

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.

Тоталният 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 чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. След перорално приложение на ¹⁴C-белязан кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се екскретира в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит докато 56% от дозата се откриват във фекалиите като кандесартан и 10% под формата на неактивен метаболит.

Фармакокинетика при специални популации

При лица в напреднала възраст (над 65 години) C_{min} и AUC на кандесартан са били увеличени приблизително с 50% и 80% съответно в сравнение с млади индивиди. Отговорът на артериалното налягане и честотата на нежеланите събития обаче са били подобни след определена доза кандесартан цилексетил при млади пациенти и болни в напреднала възраст (виж раздел 4.2).

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане C_{max} и AUC на кандесартан са били повишени при многократно приложение с 50% и 70% съответно, но $t_{1/2}$ не е повишено в сравнение с болните с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са били приблизително 50% и 110%, съответно.

Терминалното $t_{1/2}$ на кандесартан било приблизително удвоено при пациенти с тежко бъбречно увреждане. AUC на кандесартан при пациенти, подложени на хемодиализа, е била подобна на тази при болни с тежко бъбречно увреждане.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е наблюдавано 23% увеличение на AUC на с кандесартан (виж раздел 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на таргетните органи при клинично приложими дози. При предклинични проучвания за безопасността кандесартан е оказал ефект върху бъбреците и показателите на червените кръвни клетки след приложение във високи дози на мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква намаление на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дистензия, баз тубули; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) са от кандесартан, което може да се дължи на хипотензивния ефект, който води до промени в 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 на кандесартан при хора хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки изглежда няма никакво значение.

Наблюдавана е фетотоксичност при късна бременност (виж раздел 4.6 Бременност и кърмене).

Данни от проучванията на мутагенността *in vitro* и *in vivo* показват, че кандесартан няма

кластогенна и мутагенна активност в условията на клинична употреба.
Няма данни за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	DE

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Макрогол 8000
Хидроксипропилцелулоза
Кармелоза калций
Магнезиев стеарат
Червен железен оксид (E172) –(само в таблетките от 8, 16 и 32 mg)

6.2 Несъвместимости

Не е приложено.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистер PVC/PVDC/Алуминий
Големина на опаковката: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 таблетки в кутия.

Не всички опаковки могат да са на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания
Всеки неизползван продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

