

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № *20100228*

Разрешение № *И - 4250* / с 1. 04. 2010

Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандекард Н 8 mg/12,5 mg таблетки
Candecard Н 8 mg/12,5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил и 12,5 mg хидрохлоротиазид

Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 84 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла, овална, двойноизпъкнала таблетка с делителна черта от двете страни

Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония, когато монотерапията с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид не е достатъчна.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Дозировка

Препоръчителната доза Кандекард Н е 8 mg/12,5 mg два пъти дневно или 16 mg/12,5 mg за по-голямата концентрация.

Дозата на кандесартан цилексетил трябва да се титрира преди преминаване към терапия с Кандекард Н. Когато е уместно от клинична гледна точка, може директно да се премине от монотерапия към Кандекард Н. Пълната изява на антихипертензивния ефект обикновено се постига в рамките на 4 седмици от започването на лечението.

Употреба при хора в старческа възраст

Не е необходима никаква начална корекция при пациенти в старческа възраст.

Употреба при пациенти с намален вътресъдов обем

Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с риск от хипотония, например пациентите с възможно намален вътресъдов обем (при тези пациенти може да се предвиди начална доза от 4 mg кандесартан цилексетил).

Употреба при пациенти с нарушена бъбречна функция

При тази група пациенти се предпочитат бримковите диуретици пред тиазидите. При пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ телесна повърхност преди лечението с Кандекард Н се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил (препоръчителната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg при пациентите с леко до умерено тежко бъбречно увреждане). Кандекард Н не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ телесна повърхност).

Употреба при нарушена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил преди лечение с Кандекард Н (препоръчителната начална доза на кандесартан цилексетил е 2 mg при тези пациенти).

Кандекард Н не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.

Деца и юноши (под 18 годишна възраст)

Поради липса на данни за безопасност и ефикасност Кандекард Н не се препоръчва при деца и юноши под 18 години.

Начин на приложение

Кандекард Н трябва да се приема веднъж дневно с или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, или сулфонамидни производни (хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно)
- Втори и трети триместър на бременността (вижте точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ телесна повърхност)
- Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза
- Рефрактерни хипокалиемия и хиперкалциемия
- Подагра

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане/Бъбречна трансплантация

При тази група бримковите диуретици се предпочитат пред тиазидите. Когато Кандекард Н се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на нивата на креатинина и пикочната киселина.

Липсва опит по отношение приложението на Кандекард Н при пациенти със скорозна бъбречна трансплантация.

Стеноза на бъбречната артерия

Други активни вещества, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, напр. инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ), може да повишат кръвните нива на уреята и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията при единствен бъбрек. Сходен ефект може да се очаква и при ангиотензин II рецепторни антагонисти.

Понижение на вътресъдовия обем

При пациентите с понижен вътресъдов обем и/или натрий може да настъпи симптоматична хипотония, както е описано за други активни вещества, действащи върху ренин-ангиотензин-

алдостероновата система. Ето защо не се препоръчва употребата на Кандекард Н, докато това състояние не се коригира.

Анестезия и хирургични операции

При пациенти лекувани с антагонисти на ангиотензин II рецепторите може да настъпи хипотония по време на анестезия и хирургични операции поради блокада на ренин-ангиотензиновата система. В много редки случаи хипотонията може да е толкова тежка, така че да наложи приложението на интравенозни течности и/или вазопресори.

Чернодробно нарушение

Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като леки промени във водното и електролитното равновесие може да доведат до чернодробна кома. Липсва клиничен опит с Кандекард Н при пациенти с чернодробно увреждане.

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

При пациентите, страдащи от хемодинамично значима стеноза на митралната клапа или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, е необходимо специално внимание.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм по правило не се очаква да отговорят на антихипертензивни активни вещества, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, затова не се препоръчва употребата на Кандекард Н в такива случаи.

Нарушение на електролитното равновесие

Както при всички пациенти, получаващи диуретична терапия, трябва да се извършва периодично определяне на серумните електролити на подходящи интервали.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, може да причинят нарушение на водното и електролитното равновесие (хиперкалциемия, хипокалиемия, хипомагниемия и хипохлоремична алкалоза).

Тиазидните диуретици може да понижат екскрецията на калций с урината и да причинят интермитентни и леко повишени серумни концентрации на калция.

Изразената хиперкалциемия може да е признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да се спрат преди извършване на изследвания на паратиреоидната функция.

Хидрохлоротиазид повишава дозозависимо екскрецията на калий в урината, което може да доведе до хипокалиемия. Този ефект на хидрохлоротиазид изглежда е по-слабо изявен в комбинация с кандесартан цилексетил. Рискът от хипокалиемия може да е повишен при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти с увеличена диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с кортикостероиди или адренокортикотропен хормон (АКТХ).

Въз основа на опита от употребата на други активни вещества, които повлияват ефекта на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременната употреба на Кандекард Н и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий) може да доведат до повишение на серумния калий и не се препоръчват (вижте точка 4.5).

Въпреки че не е документирано при лечение с Кандекард Н, лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) или ангиотензин II рецепторни антагонисти може да

причини хиперкалиемия. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет.

При пациенти с риск от хиперкалиемия нивата на калия и електролитното равновесие трябва да се проследяват по време на лечението.

За тиазидите е доказано, че повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиден диуретик може да наруши глюкозния толеранс. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните средства, включително инсулин. Латентният захарен диабет може да се манифестира по време на терапия с тиазид. Повишените нива на холестерола и триглицеридите са свързани с терапията с тиазиден диуретик. За дозата от 12,5 mg, която се съдържа в комбинациите с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АТПРА) се съобщават минимални или не се съобщават никакви ефекти. Тиазидните диуретици повишават серумната концентрация на пикочната киселина и може да отключат подагра при предразположени пациенти.

Бременност

Употребата на антагонисти на ангиотензин II рецепторите (АТПРА) не трябва да се започва по време на бременност. Ако продължаването на терапията с тези лекарства се счита за необходимо, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с антагонистите на ангиотензин II рецепторите (АТПРА) трябва да се спре, и ако е уместно, да се започне алтернативна терапия. (вж. точки 4.3 и 4.6).

Общи предупреждения

Пациенти, при които съдовият тонус и бъбречната функция зависят основно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациентите с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечение с други лекарства, които повлияват тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигурия или, в редки случаи, остра бъбречна недостатъчност. Възможността за подобни ефекти не може да се изключи при ангиотензин II рецепторните антагонисти. Както при всяко антихипертензивно средство силното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична болест на сърцето или атеросклероза на мозъчните съдове може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без предходна анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-вероятни при тези с такава анамнеза.

При употребата на тиазидни диуретици се съобщават екзацербации или активиране на лупус еритематозус.

Фоточувствителност:

Съобщават се случаи на реакции на фоточувствителност с тиазидни диуретици (вижте точка 4.8). Ако по време на лечението настъпи реакция на фоточувствителност, се препоръчва да се спре лечението. Ако е необходимо повторно приложение на диуретик, се препоръчва откритите области да се предпазват от слънце или изкуствена УВ светлина.

Анти-допинг тест

Употребата на Кандекард Н може да доведе до положителни резултати при допинг контрол, които се дължат на хидрохлоротиазид.

Специални предупреждения относно помощните вещества

Кандекард Н съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие, свързано с комбинацията

Антихипертензивният ефект на Кандекард Н може да бъде засилен от други антихипертензивни средства.

Рискът от хиперкалиемия може да бъде повишен при едновременно приложение със стероиди или адренокортикотропен хормон (АКТХ).

Постуралната хипотония може да се утежни от едновременния прием на алкохол, барбитурати или анестетици.

Взаимодействие, свързано с кандесартан

Съединенията, които са изследвани при клиничните фармакокинетични проучвания, включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. За кандесартан цилексетил не са наблюдавани никакви клинично значими лекарствени взаимодействия.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храната.

Съобщават се обратими повишения на серумните концентрации на лития и токсичност при едновременното приложение с АСЕ инхибитори или хидрохлоротиазид. Подобен ефект може да настъпи с антагонистите на ангиотензин II рецептора и при едновременно приложение се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Когато ангиотензин II рецепторни антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни вещества (напр. селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3g/ден) и неселективни НСПВС), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Както при АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти с влошена преди това бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага предпазливо, особено при хора в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани и трябва да се предвиди проследяване на бъбречната функция след започване на едновременна терапия и периодично след това. Диуретичният, натриуретичният и антихипертензивният ефекти на хидрохлоротиазид се понижават от НСПВС.

Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

Може да се очаква калий изчерпващият ефект на хидрохлоротиазид да се потенцира от други лекарства, водещи до загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, производни на салициловата киселина). Въз основа на опита с употребата на други активни вещества, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да се предположи, че едновременната употреба на Кандекард Н и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки и заместители на солта или други лекарства, които биха могли да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишение на серумния калий.

Индуцираните от диуретици хипокалиемия и хипомагнезиемия предразполагат към появата на потенциални кардиотоксични ефекти на дигиталисовите гликозиди и антиаритмични средства. Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий, когато Кандекард Н се прилага с такива активни вещества.

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се понижава от колестипол или холестирамин.

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

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калция поради понижената екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки или витамин D, серумните нива на калция трябва да се проследяват и съответно да се коригира дозировката.

Хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде засилен от тиазидите.

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

Тиазидите може да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксични лекарства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

Лечението с тиазиден диуретик може да наруши глюкозния толеранс. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните средства, включително инсулин.

Хидрохлоротиазид може да причини отслабване на артериалния отговор към вазопресорни амини (напр. адреналин), но не в такава степен, че да се антагонизира съдосвиващият им ефект.

Хидрохлоротиазид може да повиши риска от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози от йодирани контрастни вещества.

Липсва клинично значимо взаимодействие на хидрохлоротиазид с храната.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АТПРА не се препоръчва през първия триместър на бременността (вижте точка 4.4). Употребата на АТПРА е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вижте точка 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични, но въпреки това не може да се изключи леко повишение на риска. Докато липсват контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни антагонисти (АТПРА), може да се предположат подобни рискове и за този клас активни вещества. Ако продължаващата терапия с АТПРА се счита за необходима, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АТПРА трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АТПРА през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (отслабена бъбречна функция, олигохидрамниони, забавяне на осификацията на черепа) и токсичност върху новороденото (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте също 5.3).

Ако има експозиция на АТПРА от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа.

Кърмачетата, чиито майки са приемали АТПРА, трябва да бъдат стриктно проследявани за хипотония (вижте също точка 4.3 и 4.4).

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър, е ограничен. Проучванията върху животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Съдейки по фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушения на електролитното равновесие и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационни отоци, гестационна хипертония или прееклампсия поради риска от понижен плазмен обем и плацентарна хипоерфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се използва никакво друго лечение.

Кърмене

Кандесартан цилексетил

Кандекард Н не се препоръчва по време на кърмене, тъй като липсва каквато и да е информация относно употребата му през този период. Предпочита се алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено при новородени или недоносени кърмачета.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в майчиното мляко. Високите дози тиазиди предизвикват силна диуреза и може да потиснат лактацията. Употребата на Кандекард Н по време на кърмене не се препоръчва. Ако се използва през този период, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това въз основа на фармакодинамичните свойства е малко вероятно Кандекард Н да повлияе тази способност. При шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че понякога при лечение на хипертония може да настъпи замаяност или слабост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции изброени по-долу е дефинирана чрез следната конвенция:

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 ($<1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

При контролираните клинични проучвания спирането на лечението поради нежелани реакции е със сходна честота при кандесартан цилексетил /хидрохлоротиазид (3,3%) и плацебо (2,7%).

При един обобщен анализ на данни от клинични проучвания се съобщават следните нежелани реакции при кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид основани на честотата на нежелани реакции с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, която е с поне 1% по-висока от честотата, наблюдавана при плацебо:

Системно-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност/вертиго

Следните нежелани реакции се съобщават с кандесартан цилексетил след пускането на пазара:

Системно-органен клас	Честота	Нежелана реакция
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	Замаяност, главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция и хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиедем, обрив, уртикария, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при податливи пациенти (вижте точка 4.4)

Следните нежелани реакции се съобщават при монотерапия с хидрохлоротиазид, обикновено при дози от 25 mg или повече.

Системно-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, потискане на костния мозък, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипергликемия, хиперурикемия, електролитно нарушение (включително хипонатриемия и хипокалиемия)
Психични нарушения	Редки	Нарушения на съня, депресия, безпокойство
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, световъртеж
	Редки	Парестезия
Нарушения на очите	Редки	Преходно замъглено виждане
Сърдечни нарушения	Редки	Сърдечна аритмия
Съдови нарушения	Нечести	Постурална хипотония

	Редки	Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
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 подобни на лупус еритематозус реакции, реактивиране на кожен лупус еритематозус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната 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	Фебрилитет
Изследвания	Чести	Повишение на холестерола и триглицеридите
	Редки	Повишение на уреята и серумния креатинин

Лабораторни резултати

Като нежелани реакции се съобщават повишение на пикочната киселина в серума, кръвната глюкоза и серумния ALAT (SGPT) малко по-често при кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (необработени честоти съответно 1,1%, 1,0% и 0,9%) отколкото при плацебо (съответно 0,4%, 0,2% и 0%). При отделни пациенти, получаващи кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, се наблюдава леко понижение на хемоглобина и серумния ASAT (SGOT). Наблюдавано е повишение на креатинина, уреята и калия и понижение на натрия.

4.9 Предозиране

Симптоми

Базирайки се на фармакологичните свойства, основните прояви на предозирането на кандесартан цилексетил е вероятно да бъдат симптоматична хипотония и замаяност. При отделни съобщения за предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на пациента е без последствия.

Основната проява на предозирането на хидрохлоротиазид е остра загуба на течности и електролити. Възможно е да се наблюдават симптоми като замаяност, хипотония, жажда, тахикардия, камерни аритмии, седиране/нарушение на съзнанието и мускулни крампи.

Лечение

Липсва специална информация за лечението на предозиране с Кандекард Н. В случай на предозиране се предлагат следните мерки.

Трябва да се имат предвид идуциране на повръщането и стомашна промивка, когато това е показано. Ако настъпи симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се следят жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати долни крайници. Ако това не е достатъчно плазменият обем трябва да

се увеличи чрез вливане на изотоничен солеви разтвор. Трябва да се проследяват електролитното и киселинно равновесие и да се коригира, ако е необходимо. Може да се прилагат симпатикомиметични активни вещества, ако гореспоменатите мерки не са достатъчни.

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 и диуретици
АТС код: C09DA06

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и участва в патофизиологията на хипертонията и други сърдечно-съдови заболявания. Той участва също в патогенезата на органната хипертрофия и терминалното органно увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерон, регулация на водната и солевата хомеостаза и стимулирането на клетъчния растеж се медираат от тип 1 (AT1) рецептор.

Кандесартан цилексетил е прекурсорно лекарство, което бързо се превръща в активното вещество кандесартан чрез естерна хидролиза по време на абсорбцията от стомашно-чревния тракт. Кандесартан е антагонист на рецептора за ангиотензин II, селективен за AT1 рецепторите със здраво свързване и бавна дисоциация от рецептора. Той не притежава никаква активност на агонист.

Кандесартан не повлиява ACE или други ензимни системи, които обикновено са свързани с употребата на ACE инхибитори. Тъй като няма никакъв ефект върху разграждането на кинините или върху метаболизма на други вещества като субстанция P, е малко вероятно антагонистите на рецептора за ангиотензин II да са свързани с кашлица. При контролираните клинични проучвания, сравняващи кандесартан цилексетил с ACE инхибитори, честотата на кашлицата е по-ниска при пациентите, получаващи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са от значение за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът на AT1 рецепторите води до свързано с дозата повишение на плазмените нива на ренина, ангиотензин I и ангиотензин II и понижение на плазмената концентрация на алдостерона.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценени при едно рандомизирано клинично проучване с 4 937 пациенти в напреднала възраст (на възраст 70-89 години, 21% на възраст 80 и повече години) с лека до умерено тежка хипертония, проследявани за средно 3,7 години (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Пациентите получават кандесартан или плацебо с включване на друг вид антихипертензивно лечение при нужда. Кръвното налягане се понижава от 166/90 до 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 до 149/82 mmHg в контролната група. Липсва статистически значима разлика по отношение на първичната крайна цел, основните сърдечно-съдови реакции (сърдечно-съдова смъртност, нефатален инсулт и нефатален миокарден инфаркт). Имало е 26,7 реакции на 1000 пациентогодини в групата на кандесартан спрямо 30,0 реакции на 1000 пациентогодини в контролната група (относителен риск 0,89, 95% ДИ 0,75 до 1,06, p=0,19).

Хидрохлоротиазид инхибира активната реабсорбция на натрий, главно в дисталните бъбречни каналчета и засилва екскрецията на натрий, хлориди и вода. Бъбречната екскреция на калий и магнезий нараства дозозависимо, докато калций се реабсорбира в по-голяма степен.

Хидрохлоротиазид понижава плазмения обем и екстрацелуларната течност и понижава следнатоварването на сърцето и кръвното налягане.

По време на дългосрочна терапия понижената периферна резистентност допринася за понижението на кръвното налягане.

Големите клинични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечно-съдова заболяемост и смъртност.

Кандесартан и хидрохлоротиазид притежават адитивни антихипертензивни ефекти. При хипертонично болни Кандекард Н причинява ефективно и дълготрайно понижение на артериалното кръвно налягане без рефлекторно повишение на сърдечната честота. Няма данни за сериозна или засилена хипотония след първата доза или рибануд ефект след спиране на лечението. Началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва в рамките на 2 часа след приложението на единична доза Кандекард Н. При продължително приложение ефектът се разгръща в рамките на четири седмици и се поддържа по време на дългосрочното лечение. Кандекард Н веднъж дневно осигурява ефективно и гладко понижение на кръвното налягане за 24 часа с малка разлика между максималните и плато ефекти по време на дозовия интервал. При двойно-сляпо рандомизирано проучване е установено, че Кандекард Н веднъж дневно понижава кръвното налягане значително повече и контролира значително повече пациенти отколкото одобрената сходна фиксирана комбинация, съдържаща антагонист на рецептора за ангиотензин II и хидрохлоротиазид. При двойно-слепите рандомизирани проучвания честотата на нежеланите реакции, особено кашлица, е по-ниска по време на лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид отколкото с комбинации от ACE инхибитори и хидрохлоротиазид.

Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид е със сходна ефективност при пациентите независимо от възрастта и пола.

Понастоящем липсват данни за употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с бъбречно заболяване/нефропатия, понижена функция на лявата камера/застойна сърдечна недостатъчност и след миокарден инфаркт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Кандесартан цилексетил

След перорално приложение кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан след приложение на перорален разтвор, съдържащ кандесартан цилексетил е приблизително 40%. Относителната бионаличност на таблетната форма на кандесартан цилексетил в сравнение с перорален разтвор е приблизително 34% с много малка вариабилност. Средната максимална серумна концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Серумните концентрации на кандесартан нарастват линейно с повишаването на дозите в границите на терапевтичния интервал. Не се наблюдават никакви свързани с пола разлики във фармакокинетиката на кандесартан. Площта под кривата на серумната концентрация във времето (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от храната.

Кандесартан се свързва в голяма степен с плазмените белтъци (повече от 99%). Привидният обем на разпределение на кандесартан е 0,1 l/kg.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт с абсолютна бионаличност

приблизително 70%. Едновременният прием на храна повишава абсорбцията с приблизително 15%. Бионаличността може да се понижи при пациенти със сърдечна недостатъчност и изразени отоци.

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

Метаболизъм и елиминиране

Кандесартан цилексетил

Кандесартан се елиминира главно непроменен чрез урината и жлъчката и само в малка степен се елиминира чрез чернодробния метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействия не показват никакъв ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данните не трябва да се очаква никакво взаимодействие *in vivo* с лекарства, чийто метаболизъм зависи от цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма никакво натрупване след многократно дозиране. Полуживотът на кандесартан остава непроменен (приблизително 9 часа) след приложение на кандесартан цилексетил в комбинация с хидрохлоротиазид. Има повишение на AUC (15-18%) и C_{max} (23-24%) на кандесартан, когато се прилага заедно с хидрохлоротиазид. Това не е от клинично значение. Освен това се препоръчва титриране на отделните компоненти преди преминаване на Кандекард Н (вижте точка 4.2). След повторни дози от комбинацията не настъпва никакво допълнително натрупване на кандесартан в сравнение с монотерапията.

Плазменият клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, с бъбречен клирънс около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминиране на кандесартан е както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция. След приложение на перорална доза ¹⁴C-маркиран кандесартан цилексетил приблизително 26% от дозата се екскретират в урината под формата на кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато приблизително 56% от дозата се отделя с фецеса под формата на кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти напълно непроменен чрез активна гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Терминалният $t_{1/2}$ на хидрохлоротиазид е приблизително 8 часа. Приблизително 70% от пероралната доза се елиминират с урината в рамките на 48 часа. Полуживотът на хидрохлоротиазид остава непроменен (приблизително 8 часа) след приложението му в комбинация с кандесартан цилексетил. След повторно приложение на комбинацията не настъпва никакво допълнително натрупване на хидрохлоротиазид в сравнение с монотерапията.

Фармакокинетика при специални групи

Кандесартан цилексетил

При хора в старческа възраст (над 65 години), C_{max} и AUC на кандесартан се повишават със съответно приблизително 50% и 80% в сравнение с млади лица. Отговорът от страна на кръвното налягане обаче и честотата на нежеланите реакции са сходни след определена доза от Кандекард Н при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вижте точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

При пациентите с леко до умерено тежко бъбречно увреждане C_{max} и AUC на кандесартан нарастват по време на повторните дозировки със съответно приблизително 50% и 70%, но терминалният $t_{1/2}$ не се променя в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациентите с тежко бъбречно увреждане са съответно приблизително 50% и 110%. Терминалният $t_{1/2}$ на кандесартан е приблизително двойно по-висок при пациентите с тежко бъбречно увреждане. Фармакокинетиката при пациентите на хемодиализа е сходна с тази при пациентите с тежко бъбречно увреждане.

При пациентите с леко до умерено тежко чернодробно увреждане има 23% повишение на AUC на кандесартан.

Хидрохлоротиазид

Терминалният $t_{1/2}$ на хидрохлоротиазид е удължен при пациентите с бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма никакви качествено нови данни за токсичност на комбинацията в сравнение с наблюдаваните за отделните съставки. При предклиничните проучвания за безопасност високи дози кандесартан имат ефект върху бъбреците и еритроцитните параметри при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан причинява понижаване на еритроцитните параметри (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Кандесартан предизвиква ефекти върху бъбреците (като регенерация, дилатация и базофилия в тубулите, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин), които може да са вторични на хипотензивния ефект, водещ до промени на бъбречната перфузия. Включването на хидрохлоротиазид потенцира нефротоксичността на кандесартан. Освен това кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Приема се, че тези промени са поради фармакологичното действие на кандесартан и са с малко клинично значение.

При кандесартан се наблюдава фетоксичност в късната бременност.

Включването на хидрохлоротиазид не повлиява значимо резултата от проучванията на феталното развитие при плъхове, мишки и зайци (вижте точка 4.6 Бременност и кърмене).

Както кандесартан, така и хидрохлоротиазид показват генотоксично действие в много високи концентрации/дозы. Данните от *in vitro* и *in vivo* изследванията за генотоксичност показват, че е малко вероятно кандесартан и хидрохлоротиазид да оказват мутагенно или кластогенно действие при условията на клинична употреба.

Липсват доказателства, че което и да е съединение е канцерогенно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат,
Царевично нишесте,
Повидон К-30,
Карагенан,
Кроскармелоза натрий,
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

HDPE бутилки: да се използва в рамките на 3 месеца след първото отваряне

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Al/Al блистер със сушител: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 таблетки.

Al/Al блистер с перфорация за единична доза със сушител: 50 x 1 таблетки.

HDPE бутилка със запушалка от полипропилен и сушител: 7, 14, 21, 28, 56, 84, 98, 100, 250 таблетки.

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

02/2010