

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100228
Разрешение №	28655, 09-03-2015
Одобрение №	/

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Кандекард Н се прилага при:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни, когато кръвното налягане не е оптимално контролирано чрез монотерапията с кандесартан цилексетил или хидрохлортиазид.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Препоръчителната доза Кандекард Н е една таблетка веднъж дневно.

Препоръчва се титриране на дозата на отделните компоненти (кандесартан цилексетил и хидрохлортиазид). Когато е уместно от клинична гледна точка, може директно да се премине от монотерапия към Кандекард Н. Препоръчва се титриране на дозата кандесартан цилексетил когато се преминава от монотерапия с хидрохлортиазид. Кандекард Н може да се прилага на пациенти, при които кръвното налягане не е оптимално контролирано чрез монотерапията с кандесартан цилексетил или хидрохлортиазид.

Пълната изява на антихипертензивния ефект обикновено се постига в рамките на 4 седмици от започването на лечението.

Специални групи пациенти



### **Старческа възраст**

Не е необходима никаква корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

### **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).

### **Пациенти с бъбречно увреждане**

При тази група пациенти се предпочитат бримковите диуретици пред тиазидите. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс е  $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  телесна повърхност (BSA) преди лечението с Кандекард Н се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил (препоръчителната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg при тези пациенти). Кандекард Н е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  телесна повърхност)(виж точка 4.3).

### **Пациенти с чернодробно увреждане**

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 4 mg при тези пациенти).

Кандекард Н е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (виж точка 4.3).

### **Педнатрична популация**

Безопасността и ефикасността на Кандекард Н при деца от новородени до 18 години не е установена. Няма налични данни.

### **Начин на приложение**

Перорално приложение

Кандекард Н може да се приема с или без храна.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храната.

Няма клинично значимо взаимодействие между хидрохлортиазид и храната.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, или сулфонамидни производни активни субстанции. Хидрохлоротиазид е сулфонамидно производна активна субстанция.
- 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
- Едновременното приложение на Кандекард Н с лекарства, съдържащи алискирен е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (вижте точки 4.5 и 5.1).

### **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 скорошна бъбречна трансплантация.

#### ***Стеноза на бъбречната артерия***

Лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително ангиотензин II рецепторни антагонисти (АТІРА), 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.

#### ***Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система***

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

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и АРБ не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### ***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 АТІРА 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 интравенозно приложение на 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)***

Както и при останалите вазодилататори, 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 средства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, затова не се препоръчва употребата на Кандекард Н при такива пациенти..



### ***Нарушение на електролитното равновесие***

Периодично трябва да се извършва 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 адреноректоротропен хормон (АКТХ).

Лечението с кандесартан цилексетил може да причини хиперкалиемия, особено при съпътстваща сърдечна недостатъчност или бъбречно нарушение. Едновременната употреба на Кандекард Н и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий) могат да доведат до повишение на серумния калий и не се препоръчват (вижте точка 4.5). Подходящо е да се извършва проследяване на серумния калий.

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

### ***Метаболитни и ендокринни ефекти***

Лечението с тиазиден диуретик може да наруши глюкозния толеранс. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните лекарствени 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, която се съдържа в Кандекард Н се наблюдават само минимални ефекти. Тиазидните диуретици повишават серумната концентрация на пикочната киселина и може да отключат подагра при предразположени пациенти.

### ***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.

### ***Общи***

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 лекарствени продукти, които повлияват тази система, включително и АТПРА, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигурия или, в редки случаи, остра бъбречна недостатъчност. 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 без предходна анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-вероятни при пациенти с анамнеза.



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

Антихипертензивния ефект на Кандекард Н може да се усили от други антихипертензивни средства.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза, като помощно вещество, и пациентите с редки наследствени състояния на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

### **Бременност**

Употребата на антагонисти на ангиотензин II рецепторите (АПРА) 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 (АПРА) трябва да се спре, и ако е уместно, да се започне алтернативна терапия. (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

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

Съединенията, които са изследвани при клиничните фармакокинетични проучвания, включват варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин. Не са наблюдавани никакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

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, стероиди, АКТХ).

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. Подходящо е да се извършва проследяване на серумния калий. (вж. точка 4.4).

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

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 лекарствени продукти, както и с изброените лекарствени продукти, които могат да индуцират "torsades de pointes":

- Клас Ia антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Клас III антиаритмични средства (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)



- Някои антипсихотици (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- Други (бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин iv, халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин iv)

Съобщават се обратими повишения на серумните концентрации на лития и токсичност при едновременното приложение на литий с АСЕ инхибитори или хидрохлоротиазид. Подобен ефект може да настъпи с антагонистите на ангиотензин II рецептора. Употребата на кандесартан и хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва. Ако със сигурност е необходимо 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 COX-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.

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) могат да повишат бионаличността на диуретиците от тиазиден тип като понижат стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Тиазидите могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин. Тиазидите могат да понижат бъбречната екскреция на цитотоксични лекарства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти. Постуралната хипотензия може да се влоши при едновременен прием на алкохол, барбитурати или анестетици.

Лечението с тиазиден диуретик може да наруши глюкозния толеранс. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните средства, включително инсулин. Метформин трябва да се използва с повишено внимание, поради риска от млечно кисела ацидоза, причинена от възможна функционална бъбречна недостатъчност свързана с хидрохлортиазид. Хидрохлоротиазид може да причини отслабване на артериалния отговор към вазоконстрикторни амини (напр. адреналин), но не в такава степен, че да се антагонизира съдосвиващият ефект.



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

Едновременното лечение с циклоспорини може да увеличи риска от хиперурикемия и подобни на подагра усложнения.

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

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### *Бременност*

##### *Ангиотензин II рецепторни антагонисти (АТІРА)*

Употребата на АТІРА не се препоръчва през първия триместър на бременността (вижте точка 4.4). Употребата на АТІРА е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вижте точки 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 (АТІРА), може да се предположат подобни рискове и за този клас лекарства. Ако продължаващата терапия с АТІРА 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 АТІРА трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията на терапия с АТІРА 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 точка 5.3).

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

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

##### *Хидрохлоротиазид*

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 хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

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

##### *Кърмене*

##### *Ангиотензин II рецепторни антагонисти (АТІРА)*



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.

#### **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. При шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че понякога при лечение на хипертония с Кандекард Н може да настъпи замаяност или слабост.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

По време на контролирани клинични проучвания с кандесартан цилексетил/ хидрохлоротиазид нежеланите реакции са били леки и преходни. Прекратяването на терапията поради нежелани реакции е сходно при кандесартан цилексетил/ хидрохлоротиазид (2.3-3.3%) и плацебо (2.7-4.3%).

При клинични проучвания с кандесартан цилексетил/ хидрохлоротиазид, нежеланите реакции са били ограничени до досега познатите нежелани реакции на кандесартан цилексетил/ хидрохлоротиазид.

В таблицата по-долу са представени нежеланите реакции на кандесартан цилексетил/ хидрохлоротиазид то клинични проучвания и постмаркетинговия опит. 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:

Честотата на нежеланите реакции в таблиците, включени в 4.8 са:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ )

Много редки ( $<1/10\ 000$ )

Системно-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторни инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност/ вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
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)

Таблицата по-долу представя нежеланите реакции 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

## 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 лекарствени продукти, 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 + 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 а АТIIРА, селективен за AT1 рецепторите със здраво свързване и бавна дисоциация от рецептора. Той не притежава никаква активност на агонист.

Кандесартан не повлиява АСЕ или други ензимни системи, които обикновено развалят употребата на АСЕ инхибитори. Тъй като няма никакъв ефект върху разграждането на кинините или върху метаболизма на други вещества като субстанция Р, АТIIРА вероятно да са свързани с кашлица. При контролираните клинични проучвания



кандесартан цилексетил с АСЕ 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 АТ1 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 калцият се реабсорбира в по-голяма степен.

Хидрохлоротиазид понижава плазменния 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 заболеваемост и смъртност.

Кандесартан и хидрохлоротиазид притежават адитивни антихипертензивни ефекти. При хипертонично болни Кандекард Н води до дозозависимо и дълготрайно понижение на артериалното кръвно налягане без рефлекторно повишение на сърдечната честота. Няма данни за сериозна или засилена хипотония след първата доза или рибанунд 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 кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 16 mg/12.5 mg веднъж дневно понижава кръвното налягане значително повече и контролира значително повече пациенти отколкото комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид 50 mg/12.5 mg веднъж дневно.

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 АСЕ инхибитори и хидрохлоротиазид.

В две клинични проучвания (рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, паралелни групи), включващи 275 и 1524 рандомизирани пациенти, съответно кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид комбинации 32 mg/12.5 mg и 32 mg/25 mg довели до понижение на кръвното



налягане съответно с 22/15 mmHg and 21/14 mmHg и комбинациите са били значително по-ефективни отколкото всеки от компонентите по отделно.

При рандомизирано, двойно сляпо клинично проучване с паралелни групи, включващо 1975 рандомизирани пациенти с недостатъчно добър контрол на хипертонията посредством 32 mg кандесартан цилексетил веднъж дневно, добавянето на 12.5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид довело до допълнителна редукция на кръвното налягане. Комбинацията кандесартан цилексетил/ хидрохлоротиазид 32 mg/25 mg е била значително по-ефективна от в сравнение с комбинацията 32 mg/12.5 mg, и средното крайно понижение на кръвното налягане съответно с 16/10 mmHg и 13/9 mmHg.

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.

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

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

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

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

ACE инхибитори и APБ следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия (вж. точка 4.4).

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид няма оказва значимо въздействие върху фармакокинетиката на всеки от двата лекарствени компонента поотделно.



## Абсорбция и разпределение

### *Кандесартан цилексетил*

След перорално приложение кандесартан цилексетил се превръща в активната субстанция 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<sub>max</sub>) 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.

## Биотрансформация 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 лекарствени продукти, чийто метаболизъм зависи от цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният полуживот (t<sub>1/2</sub>) 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. 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 <sup>14</sup>C-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<sub>1/2</sub> 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).

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.

В две проучвания, и двете включващи пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, е наблюдавано увеличение на средната AUC (*Area Under the Curve*) със средно 20% в едното проучване и 80% в другото (вижте точка 4.2). Няма наличен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### *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).

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 при температура 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**

20100228

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

01.04.2010



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2014

