

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кардесарт-Ко 8 mg/12,5 mg таблетки
Cardesart-Co 8 mg/12,5 mg tablets

Кардесарт-Ко 16 mg/12,5 mg таблетки
Cardesart-Co 16 mg/12,5 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	22150250/51
Разрешение №	1-32235-4017-07-2015
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Кардесарт-Ко 8 mg/12,5 mg съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Всяка таблетка Кардесарт-Ко 16 mg/12,5 mg съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кардесарт-Ко 8 mg/12,5 mg таблетки са бели до почти бели, овални, двойноизпъкнали (~9,5 x 4,5 mm), необвити таблетки с делителна черта от едната страна.

Кардесарт-Ко 16 mg/12,5 mg таблетки са с прасковен цвят, овални, двойноизпъкнали (~9,5 x 4,5 mm), необвити таблетки с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кардесарт-Ко е показан за:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, чието артериално налягане не се контролира оптимално с монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Кардесарт-Ко е една таблетка веднъж дневно.

Препоръчва се титриране на дозата на отделните компоненти (кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид). Когато е клинично подходящо, може директно да се премине монотерапия към Кардесарт-Ко. Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил, когато се преминава от монотерапия с хидрохлоротиазид. Кардесарт-Ко може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не е контролирано оптимално с монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид или с по-ниски дози Кардесарт-Ко (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).



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

Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране 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, напр. пациенти с евентуално намален вътресъдов обем (при тях може да се предвиди начална доза на кандесартан цилексетил от 4 mg).

Пациенти с бъбречно увреждане

При тази група пациенти бримковите диуретици се предпочитат пред тиазидните. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност – BSA) се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил преди започване на лечението с Кардесарт-Ко (при тези пациенти препоръчваната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg).

Кардесарт-Ко е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност) (вж. точка 4.3).

Пациенти с чернодробно увреждане

Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане преди лечение с Кардесарт-Ко (при тези пациенти препоръчителната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg).

Кардесарт-Ко е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Кардесарт-Ко при деца от новородени до 18 години не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Кардесарт-Ко може да се приема със или без храна. Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храната.

Няма клинично значимо взаимодействие между хидрохлоротиазид и храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към активните вещества, производни на сулфонамидите. Хидрохлоротиазид е активно вещество, производно на сулфонамидите.
- Второ и трето тримесечие от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност).
- Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.
- Рефрактерна хипокалиемия и хиперкалциемия.
- Подагра.



Едновременно приложение на Кардесарт-Ко с лекарства, съдържащи алискирен, е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане/бъбречна трансплантация

При тази група пациенти се предпочитат бримковите диуретици пред тиазидите. Когато Кардесарт-Ко се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на стойностите на калий, креатинин и пикочна киселина.

Няма опит с приложението на Кардесарт-Ко 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 билатерална стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Намален вътресъдов обем

При пациенти с намален вътресъдов обем и/или дефицит на натрий може да възникне симптоматична хипотония, както се описва при други активни вещества, действащи върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това употребата на Кардесарт-Ко не се препоръчва до коригирането на това състояние.

Анестезия и хирургични интервенции

По време на анестезия и хирургични интервенции може да възникне хипотония при пациенти, лекувани с АТІРА, поради блокада на ренин-ангиотензиновата система. В много редки случаи хипотонията може да бъде тежка, така че да се налагат интравенозни вливания и/или приложение на вазопресори.

Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като леки промени във водно-електролитния баланс може да доведат до чернодробна кома. Липсва клиничен опит с Кардесарт-Ко при пациенти с чернодробно увреждане.

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

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

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това употребата на Кардесарт-Ко не се препоръчва при тази популация.

Електролитен дисбаланс

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



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

Хидрохлоротиазид повишава дозозависимо екскрецията на калий в урината, което може да доведе до хипокалиемия. Този ефект на хидрохлоротиазид, изглежда, е по-слабо изразен, когато е комбиниран 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 адренотропни хормони (АКТХ).

Лечението с кандесартан цилексетил може да предизвика хиперкалиемия, особено при съпътстваща сърдечна недостатъчност и/или бъбречно увреждане. Едновременната употреба на Кардесарт-Ко 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), може да доведе до повишение на серумния калий. Необходимо е мониториране на нивата на серумния калий.

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

Едновременно лечение с АСЕ инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши, когато Кардесарт-Ко се използва в комбинация с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). Тройна комбинация от АСЕ инхибитор, минералкортикоиден рецепторен антагонист и кандесартан също не се препоръчва. Тези комбинации трябва да се използват под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиден диуретик може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително инсулин. По време на терапия с тиазид може да се манифестира латентен захарен диабет. Терапията с тиазиден диуретик може да бъде свързана с повишаване на нивата на холестерола и триглицеридите. При дозите, съдържащи се в Кардесарт-Ко, са наблюдавани 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 по време на употреба на тиазидни диуретици (вижте точка 4.8). Ако по време на лечението настъпи реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако е необходимо повторно приложение на диуретик, се препоръчва да се защитят участъците, изложени на слънце или на изкуствена UVA светлина.

Общи

При пациенти, при които съдовият тонус и бъбречната функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система, включително и АТРА, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или, в редки случаи, с остра бъбречна



недостатъчност. Както при всяко антихипертензивно средство, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или атеросклеротично мозъчносъдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

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

Антихипертензивният ефект на Кардесарт-Ко може да бъде засилен от други антихипертензивни средства.

Бременност

Употребата на ангиотензин II-рецепторни антагонисти (АТIIРА) 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 АТIIРА трябва да се спре незабавно и ако е необходимо, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

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 ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съединенията, които са били изследвани при клиничните фармакокинетични проучвания, включват варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин. По време на тези изпитвания не са наблюдавани никакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Може да се очаква калий-намаляващият ефект на хидрохлоротиазид да се потенцира от други лекарствени продукти, 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 Кардесарт-Ко и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки и заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат да увеличат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишение на серумния калий. Необходимо е подходящо мониториране на серумния калий (вж. точка 4.4).

Индуцираните от диуретици хипокалиемия и хипомагнезиемия предразполагат към потенциални кардиотоксични ефекти на дигиталисовите гликозиди и антиаритмични средства. Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий, когато Кардесарт-Ко се прилага с такива лекарствени продукти, както и с изброените лекарствени продукти, които могат да индуцират *torsades de pointes*:

- Клас Ia антиаритмични средства (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)



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

Съобщава се за обратимо повишение на серумните концентрации и повишение на токсичността на литий при едновременното му приложение с АСЕ инхибитор или с хидрохлоротиазид. Подобен ефект може да настъпи също и с ангиотензин II-рецепторните антагонисти. Употребата на кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва. Ако комбинирането е необходимо, препоръчва се внимателно проследяване на серумните нива на литий.

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

Както при АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II-рецепторни блокери 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 вече влошена преди това бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани и трябва да се предвиди мониториране на бъбречната функция след започване на едновременна терапия и периодично след това.

Диуретичният, натриуретичният и антихипертензивният ефект на хидрохлоротиазид се понижават от НСПВС. Резорбцията на хидрохлоротиазид се намалява от колестипол или холестирамин.

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

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

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

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

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

Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

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



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

Хидрохлоротиазид може да предизвика намаление на артериалния отговор на пресорните амини (напр. адреналин), но не в такава степен, че да се изключи пресорният ефект.

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

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

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

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери (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).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II-рецепторни антагонисти (АТІІРА):

Употребата на АТІІРА през първия триместър на бременността не се препоръчва (вижте точка 4.4). Употребата на АТІІРА е противопоказана по време на 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 убедителни. Не може да се изключи обаче леко повишение на риска. Макар че няма контролирани епидемиологични данни относно риска от АТІІРА, може да се предположат подобни рискове за този клас лекарства. Ако продължителната терапия с АТІІРА се счита за необходима, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АТІІРА трябва да се спре незабавно и ако е необходимо, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АТІІРА по време на втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте точка 5.3).

Ако има експозиция на АТІІРА от втория триместър на бременността нататък, препоръчва се ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Кърмачетата, чиито майки са приемали АТІІРА, трябва да бъдат стриктно проследявани за хипотония (вижте точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид:

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Изпитванията върху животни са недостатъчни.



Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид употребата му по време на втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия и да предизвика фетални и неонатални ефекти, като иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или преекламписия поради риска от намаляване на плазменния обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

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

Кърмене

Ангиотензин II-рецепторни антагонисти:

Тъй като няма информация относно употребата на кандесартан по време на кърмене, Кардесарт-Ко не се препоръчва през този период. Предпочита се алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени или недоносени кърмачета.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата (при човека). Високите дози тиазиди предизвикват интензивна диуреза и може да потиснат продукцията на кърма. Употребата на Кардесарт-Ко по време на кърмене не се препоръчва.

Фертилитет

Няма данни за потенциалните ефекти на активните вещества кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид върху фертилитета при хора.

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 може да настъпи замайване или умора по време на лечение с Кардесарт-Ко.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на контролирани клинични проучвания с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид нежеланите реакции са били леки и преходни. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е сходна 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 при кандесартан цилексетил и/или хидрохлоротиазид.

В таблицата по-долу са представени нежеланите реакции на кандесартан цилексетил от клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит. При един обобщен анализ на данните от клинично изпитване с хипертензивни пациенти нежеланите реакции при кандесартан цилексетил са определени въз основа на честотата на нежелани събития на кандесартан цилексетил, която е най-малко с 1 % по-висока от честотата, наблюдавана при плацебо.

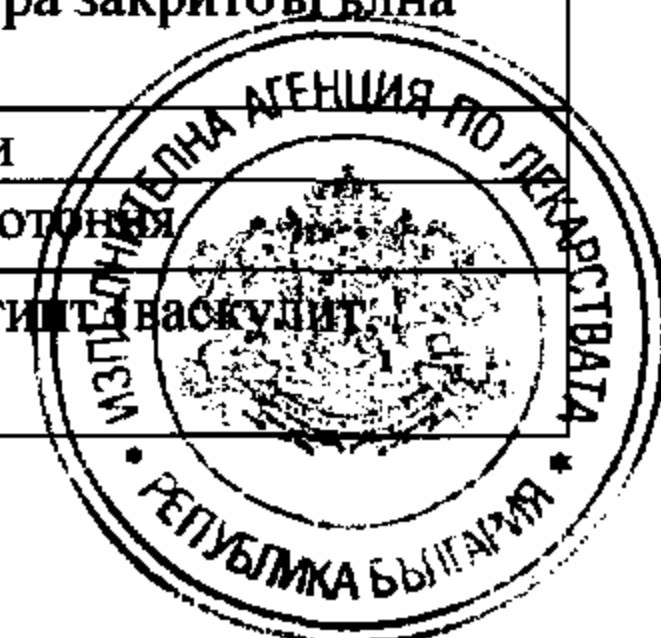
Честотата на нежеланите реакции в таблиците, включени в 4.8 са: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни).



Системно-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
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	Болка 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 по-високи.

Системно-органен клас	Честота	Нежелани реакции
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, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия и хипокалиемия)
Психични нарушения	Редки	Нарушения на съня, депресия, безпокойство
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, световъртеж
	Редки	Парестезии
Нарушения на очите	Редки	Преходно замъглено виждане
	С неизвестна честота	Остра миопия, остра закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения	Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	Нечести	Ортостатична хипотония
	Редки	Некротизиращ ангинален 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 реакции, подобни на лупус еритематозус, 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	Треска
Изследвания	Чести	Повишение на холестерола и триглицеридите
	Редки	Повишение на уреята и серумния креатинин

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. "Дамян Груев" № 8
София 1303, България
тел. +359 28903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Въз основа на фармакологичните свойства основните прояви на предозирането на кандесартан цилексетил е вероятно да бъдат симптоматична хипотония и замаякост. При отделни съобщения за предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) пациентите са се възстановили без последствия.



Основната проява на предозиране с хидрохлоротиазид е остра загуба на течности и електролити. Наблюдавани са също и симптоми като замаяност, хипотония, жажда, тахикардия, камерни аритмии, седация/нарушение на съзнанието и мускулни крампи.

Лечение

Липсва специална информация относно лечението на предозиране с Кардесарт-Ко. В случай на предозиране се предлагат следните мерки.

Когато е показано, трябва да се има предвид предизвикване на повръщане или стомашна промивка. Ако настъпи симптоматична хипотония, трябва да се предприеме симптоматично лечение и да се проследяват жизнените признаци. Пациентът трябва да се сложи в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, плазменният обем трябва да се увеличи чрез инфузия на физиологичен разтвор. Трябва да се проследяват и да се коригират при необходимост серумните електролити и алкално-киселинният баланс. Ако гореспоменатите мерки не са достатъчни, може да се приложат симпатикомиметични лекарствени продукти.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

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

Кандесартан не повлиява АСЕ или други ензимни системи, свързани обикновено с употребата на АСЕ инхибитори. Тъй като не оказва ефект върху разграждането на кинините или върху метаболизма на други вещества, като субстанция Р, малко вероятно е приложението на АТIIРА да е свързано с кашлица. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан цилексетил с АСЕ инхибитори, честотата на кашлица е била по-ниска при пациенти, получаващи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът с AT₁ рецепторите води до дозозависимо повишение на плазмените нива на ренина, нивата на ангиотензин I и ангиотензин II и до понижение на плазмената концентрация на алдостерон.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност са оценени в едно рандомизирано клинично проучване с 4937 пациенти в старческа възраст (70-89 години, 21 % на възраст 80 или повече) с лека до умерено тежка хипертония, проследявани за средно 3,7 години (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly).



Пациентите са получавали кандесартан или плацебо с добавено друго антихипертензивно лечение при нужда. Артериалното налягане се е понижило от 166/90 на 145/80 mm Hg в групата с кандесартан и от 167/90 на 149/82 mm Hg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка, основните сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нефатален инсулт и нефатален миокарден инфаркт). Регистрирани са 26,7 събития на 1000 пациентогодини в групата с кандесартан в сравнение с 30,0 събития на 1000 пациентогодини в контролната група (относителен риск 0,89, 95 % CI 0,75 до 1,06, $p = 0,19$). Хидрохлоротиазид инхибира активната реабсорбция на натрий, предимно в дисталните бъбречни тубули, и засилва екскрецията на натрий, хлориди и вода. Бъбречната екскреция на калий и магнезий се увеличава дозозависимо, а калций се реабсорбира в по-голяма степен. Хидрохлоротиазид понижава плазмения обем и екстрацелуларната течност и понижава сърдечния дебит и артериалното налягане. При продължителна терапия понижената периферна резистентност допринася за понижението на артериалното налягане.

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

Кандесартан и хидрохлоротиазид имат адитивни антихипертензивни ефекти.

При хипертонично болни пациенти кандесартан/хидрохлоротиазид води до дозозависимо и продължително понижение на артериалното налягане без рефлекторно повишение на сърдечната честота. Няма данни за сериозна или засилена хипотония след първата доза или рибанд ефект след прекратяване на лечението. След приложение на единична доза кандесартан/хидрохлоротиазид началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва в рамките на 2 часа. При продължително лечение най-голямо намаление на артериалното налягане се постига до четири седмици и се поддържа по време на продължителното лечение. Кандесартан/хидрохлоротиазид веднъж дневно осигурява ефективно и плавно понижение на артериалното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика между максималните и минималните ефекти по време на интервала на дозиране. При двойносляпо рандомизирано клинично проучване е установено, че кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 16 mg/12,5 mg таблетки веднъж дневно понижава значително повече артериалното налягане и контролира значително повече пациенти, отколкото комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид 50 mg/12,5 mg веднъж дневно.

При двойнослепи рандомизирани проучвания честотата на нежеланите реакции, особено кашлица, е по-ниска при лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, отколкото при лечение с комбинации на ACE инхибитори и хидрохлоротиазид.

В две клинични проучвания (рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани с паралелни групи), включващи 275 и 1524 рандомизирани пациенти, кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид комбинации 32 mg/12,5 mg и 32 mg/25 mg, са довели до понижение на артериалното налягане със съответно 22/15 mm Hg и 21/14 mm Hg и комбинациите са били значително по-ефективни, отколкото съответните монокомпоненти.

При рандомизирано, двойносляпо клинично проучване с паралелни групи, включващо 1975 рандомизирани пациенти с недостатъчно добър контрол на хипертонията с 32 mg кандесартан цилексетил веднъж дневно, добавянето на 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид води до допълнително понижение на артериалното налягане. Комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 32 mg/25 mg е била значително по-ефективна от комбинацията 32 mg/12,5 mg, като средното крайно понижение на артериалното налягане е било съответно 16/10 mm Hg и 13/9 mm Hg.

Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид притежава 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.

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

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

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид не оказва клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на всеки от лекарствените продукти поотделно.

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 се увеличават 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 серумна концентрация време (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от храна.

Кандесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (над 99 %). Видимият обем на разпределение на кандесартан е 0,1 l/kg.

Хидрохлоротиазид

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

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

Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан цилексетил

Кандесартан се елиминира предимно в непроменен вид с урината и жлъчката и само в малка степен се отделя чрез чернодробен метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействия не показват никакъв ефект върху CYP2C9 и CYP3A4.

Въз основа на *in vitro* данни не трябва да се очаква възникване на взаимодействие *in vivo* с лекарствени продукти, чийто метаболизъм зависи от изоензимите на цитохром P450 – CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма кумулиране след многократно приложение. Полуживотът на кандесартан остава непроменен (приблизително 9 часа) след приложение на кандесартан цилексетил в комбинация с хидрохлоротиазид. След прилагане на многократни дози на комбинацията не се наблюдава допълнително кумулиране на кандесартан в сравнение с монотерапия.

Плазменият клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, а бъбречният клирънс – около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминиране на кандесартан се извършва чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. След приложение на перорална доза ^{14}C -маркиран кандесартан цилексетил приблизително 26 % от дозата се екскретира с урината под формата на кандесартан и 7 % като неактивен метаболит, а приблизително 56 % от дозата се отделя с фекалиите под формата на кандесартан и 10 % като неактивен метаболит.

Хидрохлоротиазид

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

Фармакокинетика при специални популации

Кандесартан цилексетил

При хора в старческа възраст (над 65 години), C_{max} и AUC на кандесартан се повишават приблизително съответно с 50 % и 80 % в сравнение с млади индивиди. Отговорът на артериалното налягане и честотата на нежеланите реакции обаче са сходни след определена доза кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вижте точка 4.2).



При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане C_{max} и AUC на кандесартан се повишават при многократно приложение съответно с приблизително 50 % и 70 %, но терминалният полуживот ($t_{1/2}$) не се променя в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са приблизително 50% и 110%. Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) на кандесартан се удвоява приблизително при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Фармакокинетиката при пациенти на хемодиализа е сходна с тази при пациентите с тежко бъбречно увреждане.

В две клинични проучвания, включващи пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, е установено увеличение на средната AUC на кандесартан с приблизително 20 % при едното изпитване и с 80 % при другото (вижте точка 4.2). Липсва опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Хидрохлоротиазид

Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) на хидрохлоротиазид е удължен при пациенти с бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма качествено нови данни за токсичност на комбинацията в сравнение с наблюдаваните при всеки компонент поотделно. При предклиничните проучвания за безопасност високи дози кандесартан имат ефект върху бъбреците и еритроцитните параметри при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква понижение на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите върху бъбреците (напр. регенерация, дилатация и базофилия в тубулите; повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) се индуцират от кандесартан, което може да бъде следствие от хипотензивния ефект, водещ до промени в бъбречната перфузия. Добавянето на хидрохлоротиазид потенцира нефротоксичността на кандесартан. Освен това кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени се дължат на фармакологичното действие на кандесартан и са с незначително клинично значение.

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

Кандесартан и хидрохлоротиазид показват генотоксична активност в много високи концентрации/дозы. Данни от *in vitro* и *in vivo* изследванията за генотоксичност показват, че е малко вероятно кандесартан и хидрохлоротиазид да имат мутагенна или кластогенна активност в условията на клинична употреба.

Липсват доказателства, че което и да е от съединенията е канцерогенно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Всяка таблетка Кардесарт-Ко 8 mg/12,5 mg съдържа:

Манитол (E421)
Царевично нишесте
Коповидон (K25-31)
Глицерол
Магнезиев стеарат



Всяка таблетка Кардесарт-Ко 16 mg/12,5 mg съдържа:

Манитол

Царевично нишесте

Коповидон (K25-31)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Глицерол

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Кардесарт-Ко 8 mg/12,5 mg - OPA/Al/PVC/Al блистери, по 30 таблетки в опаковка.

Кардесарт-Ко 16 mg/12,5 mg - OPA/Al/PVC/Al блистери, по 30 таблетки в опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства”АД

бул. „Г. М. Димитров” № 1,

гр. София 1172, България

тел.: +359 2 962 54 54

факс: +359 2 9625 839

e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Кардесарт-Ко 8 mg/12,5 mg таблетки – Рег. №:

Кардесарт-Ко 16 mg/12,5 mg таблетки – Рег. №:

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

8 mg/12,5 mg таблетки:

16 mg/12,5 mg таблетки:



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни, 2015

