

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyposart 4 mg tablets
Hyposart 8 mg tablets
Hyposart 16 mg tablets
Hyposart 32 mg tablets

Хипосарт 4 mg таблетки
Хипосарт 8 mg таблетки
Хипосарт 16 mg таблетки
Хипосарт 32 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20120020/21/22/23</u>
Разрешение № <u>11-16707-712 01. 2012</u>
Одобрение № <u>...../.....</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 4 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).
Всяка таблетка съдържа също 98,95 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).
Всяка таблетка съдържа също 197,90 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).
Всяка таблетка съдържа също 87,00 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*).
Всяка таблетка съдържа също 174,00 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Хипосарт 4 mg таблетки: светло розови, кръгли и плоски таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Хипосарт 8 mg таблетки: светло розови, кръгли и двойно-изпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна и гравирани надпис "8" от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Хипосарт 16 mg таблетки: бели, кръгли и двойно-изпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Хипосарт 32 mg таблетки: бели, кръгли и плоски таблетки с делителна черта от едната страна и гравирани надпис "32" от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.



Лечение на възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна функция (фракция на изтласкване на лява камера $\leq 40\%$) като допълнение към лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) или при непоносимост към АСЕ инхибиторите (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при хипертония

Препоръчаната начална доза и обичайната поддържаща доза на Хипосарт е 8 mg веднъж дневно. По-голяма част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици. При някои пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да се повиши до 16 mg веднъж дневно до максимална доза 32 mg веднъж дневно. Лечението трябва да се коригира в зависимост от повлияването на артериалното налягане. Хипосарт може да се прилага също и с други антихипертензивни средства. Установено е, че добавянето на хидрохлоротиазид води до адитивен антихипертензивен ефект при различни дози кандесартан.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на началната доза.

Пациенти с намален вътресъдов обем

Начална доза от 4 mg може да се има предвид при рискови за развитие на хипотония пациенти, като например такива с евентуално обемно изчерпване (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, включително и такива на хемодиализа, началната доза е 4 mg. Дозата трябва да се титрира в зависимост от отговора. Опитът при пациенти с много тежка или терминална бъбречна недостатъчност ($Cl_{cr} < 15 \text{ ml/min}$) е ограничен (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва начална доза 4 mg веднъж дневно. Дозата може да се коригира в зависимост от отговора. Кандесартан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. точки 4.3 и 5.2).

Чернокожи пациенти

При чернокожи пациенти антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слабо изразен, в сравнение с не-чернокожите пациенти. Ето защо, при чернокожи пациенти, в сравнение с не-чернокожи, за постигане на контрол на артериалното налягане може по-често да се налага възходящо титриране на дозата на кандесартан и едновременно прилаганите лекарствени продукти (вж. точка 5.1).

Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчвана начална доза на Хипосарт е 4 mg веднъж дневно. Възходящото титриране до таргетната доза от 32 mg веднъж дневно (максимална доза) или до максималната поносима доза се осъществява чрез удвояване на дозата през интервали от поне 2 седмици (вж. точка 4.4). Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция, включително мониториране на серумния креатинин и калий. Хипосарт може да се прилага с други средства за лечение на сърдечна недостатъчност, включително АСЕ инхибитори, бета-блокери, диуретици и сърдечни гликозиди, както и с комбинации от тези лекарствени продукти. Комбинирането на АСЕ инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (напр. спиронолактон) и кандесартан не се препоръчва и трябва да се има предвид само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Специални популации пациенти



При пациенти в старческа възраст или при пациенти с намален вътресъдов обем или при пациенти с бъбречно увреждане или такива с леко до умерено чернодробно увреждане, не е необходима корекция на началната доза.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кандесартан при лечение на артериална хипертония и сърдечна недостатъчност не са установени при деца на възраст до 18 години. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение. Хипосарт трябва да се приема веднъж дневно със или без храна. Бионаличността на кандесартан не се влияе от приема на храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към кандесартан цилексетил или към някое от помощните вещества. Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6). Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Както при другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и при лечението с кандесартан при чувствителни пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция.

Когато кандесартан се прилага при пациенти с артериална хипертония и бъбречно увреждане, се препоръчва периодично мониториране на нивата на серумния калий и серумния креатинин. Опитът при пациенти с много тежка или терминална бъбречна недостатъчност ($Cl_{cr} < 15 \text{ ml/min}$) е ограничен. При тези пациенти дозата на кандесартан трябва да се титрира внимателно, при стриктно проследяване на артериалното налягане.

Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодична оценка на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст на и над 75 години, както и при пациенти с бъбречно увреждане. По време на титрирането на дозата на кандесартан се препоръчва мониториране на серумния креатинин и серумния калий. В клиничните проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност не са включвани пациенти със серумен креатинин $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Съпътстващо лечение с АСЕ инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от развитие на нежелани реакции, особено нарушение на бъбречната функция и хиперкалиемия, може да се повиши при приложение на кандесартан в комбинация с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.8). Пациентите на подобно лечение трябва да се проследяват редовно и внимателно.

Хемодиализа

По време на диализа артериалното налягане може да е особено чувствително към AT_1 -рецепторна блокада в резултат на понижаването на плазмения обем и активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Следователно, при пациенти на хемодиализа кандесартан трябва да се титрира много внимателно, при стриктно проследяване на артериалното налягане.

Стеноза на бъбречната артерия

Лекарствените продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително ангиотензин II-рецепторните антагонисти (АПРА), могат да предизвикат повишаване на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек.



Бъбречна трансплантация

Липсва опит по отношение на приложението на кандесартан при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация.

Хипотония

По време на лечението на пациенти със сърдечна недостатъчност с кандесартан може да се развие хипотония. Такава може да възникне и при пациенти с хипертония, но с вътресъдово обемно изчерпване, като например пациентите приемащи високи дози диуретици. Необходимо е повишено внимание при започване на лечението, като трябва да се направи опит за коригиране на хиповолемията.

Анестезия и операции

При лечението на пациенти с антагонисти на ангиотензин II, по време на анестезия и операция може да се развие хипотония поради блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Много рядко, хипотонията може да е тежка и да наложи интравенозни вливания и/или приложение на вазопресори.

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

Както и при други вазодилататори, при пациенти, страдащи от хемодинамично значима аортна или митрална стеноза, или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, се препоръчва повишено внимание.

Първичен хипералдостеронизъм

Като цяло пациентите с първичен хипералдостеронизъм не се повлияват от антихипертензивните лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това не се препоръчва употребата на кандесартан при тази популация.

Хиперкалиемия

Едновременното приложение на кандесартан с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий при пациенти с артериална хипертония. При необходимост трябва да се предприеме проследяване на серумния калий.

При пациенти със сърдечна недостатъчност приемащи кандесартан може да се развие хиперкалиемия. Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий. Комбинацията от ACE инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (напр. спиронолактон) и кандесартан не се препоръчва и трябва да се има предвид само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове.

Общи

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, повлияващи тази система се свързва с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност. Вероятността за развитие на подобни ефекти при приложение на АПРА не може да се изключи. Както при приложение на което и да е антихипертензивно средство, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациентите с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест може да доведе до развитие на инфаркт на миокарда или инсулт. Антихипертензивният ефект на кандесартан може да бъде потенциран от други понижавачи артериалното налягане лекарствени продукти, без значение дали са предписани като антихипертензивни средства или по други показания.

Хипосарт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към



галактоза, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АПРА. Освен ако продължаването на лечението с АПРА не се смята за жизненоважно, при пациентките, които възнамеряват да забременеят, трябва да се премине към лечение с алтернативно антихипертензивно средство, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АПРА трябва да се спре незабавно и ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съединенията, изследвани в клинични фармакокинетични проучвания включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия с тези лекарствени продукти.

Едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на готварската сол, съдържащи калий или други лекарствени продукти (напр. хепарин) може да повиши стойностите на серумния калий. При необходимост трябва да се предприеме проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

При едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичността му. Подобен ефект може да се появи и при приложение с АПРА. Приложението на кандесартан с литий не се препоръчва. Ако комбинацията се окаже необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

При едновременно приложение на АПРА с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (т.е. селективни инхибитори на СОХ-2, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС), антихипертензивният ефект може да намалее.

Както и при приложението на АСЕ инхибитори, едновременното приложение на АПРА и НСПВС може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително и за развитие на остра бъбречна недостатъчност и за повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестваща нарушена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат хидратирани в достатъчна степен и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващото лечение, както и периодично след това.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на АПРА през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). По време на втория и третия триместър на бременността приемът на АПРА е противопоказан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни, касаещи риска от тератогенен ефект след прием на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; ето защо не може да се изключи леко повишаване на риска. Макар да няма контролирани епидемиологични данни, касаещи риска при прием на АПРА, при този клас лекарства може да съществува подобен риск. Освен ако продължаването на лечението с АПРА не се смята за жизненоважно, при пациентките, които възнамеряват да забременеят, трябва да се премине към лечение с алтернативно антихипертензивно средство, което има установен профил на безопасност за



употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРА трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение. Известно е, че прилагането на АПРА през втория и третия триместър на бременността има фетотоксичен ефект (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хеперкалиемия) (вж. точка 5.3). При прилагане на АПРА след началото на втория триместър на бременността, се препоръчва ехографска оценка на бъбречната функция и състоянието на черепните кости. Кърмачета, чиито майка са приемали АПРА, трябва да са под непосредствено наблюдение за развитие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Поради липсата на информация, касаеща приложението на кандесартан по време на кърмене, приложението на Хипосарт не се препоръчва и е за предпочитане лечение с алтернативни средства, които имат установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на кандесартан върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, трябва да се има предвид, че понякога по време на лечението с кандесартан е възможна появата на замаяност или отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечение на хипертония

Нежеланите реакции от контролираните клинични проучвания са леки и преходни. Общата честота на развитие на нежелани събития не показва зависимост от дозата или възрастта. Преустановяване на лечението поради развитие на нежелани събития е сходно за кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%).

В обобщения анализ на данните от клиничните проучвания при пациенти с артериална хипертония, нежеланите реакции при кандесартан цилексетил са дефинирани въз основа на честота на нежелани събития при прием на кандесартан цилексетил, по-висока с поне 1% от наблюдаваната при прием на плацебо. При това дефиниране най-често съобщаваните нежелани реакции са замаяност/вертиго, главоболие и инфекции на дихателните пътища.

В таблицата по-долу са представени нежеланите реакции от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит.

Използваните в таблиците в точка 4.8 честоти са както следва: 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 $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Системно-органен клас	Честота	Нежелан ефект
Инфекции и инфестации	Чести	Дихателни 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
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	Повишаване на чернодробните ензими, отклонения в чернодробната функция или



		хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем, обрив, уртикария, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)

Лабораторни резултати

Като цяло кандесартан няма клинично значимо влияние върху рутинните лабораторни показатели. Колкото до други инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавани са случаи на леко понижаване на хемоглобина. При пациенти на лечение с кандесартан обикновено не е необходимо рутинно проследяване на лабораторните показатели. Въпреки това, при пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва периодично проследяване нивата на серумния калий и креатинин.

Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите реакции на кандесартан при пациенти със сърдечна недостатъчност е в съответствие с фармакологията на лекарството и здравословното състояние на пациентите. В клиничната програма, сравняваща кандесартан в дози до 32 mg (n=3 803) с плацебо (n=3 796), лечението е прекъснато поради нежелани събития при 21,0% от пациентите в групата на кандесартан цилексетил и при 16,1% от пациентите в групата на плацебо. Най-често съобщаваните нежеланите реакции са хиперкалиемия, хипотония и бъбречно увреждане. Тези събития са по-чести при пациенти на възраст над 70 години, пациенти с диабет или такива, които са приемали други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, особено ACE инхибитор и/или спиронолактон.

В таблицата по-долу са представени нежеланите реакции от клиничните проучвания и постмаркетинговият опит.

Системо-органен клас	Честота	Нежелан ефект
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия
	Много редки	Хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Много редки	Замаяност, главоболие
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	Повишаване на чернодробните ензими, отклонения в чернодробната функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем, обрив, уртикария, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)
---	-------	---

Лабораторни резултати

Често са налице хиперкалиемия и бъбречно увреждане при пациентите, лекувани с кандесартан при показание - сърдечна недостатъчност. Препоръчва се периодично проследяване на серумния креатинин и калий (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Симптоми

Имайки предвид фармакологичните данни, основната проява на предозиране се очаква да бъде симптоматична хипотония и замаяност. В единичните съобщения за случаи на предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на пациентите е било гладко.

Лечение

При поява на симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се следят жизнените показатели. Пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение с повдигнати долни крайници. Ако това не е достатъчно, плазменният обем трябва да се повиши чрез вливания – например на изотоничен физиологичен разтвор. Ако изброените мерки не са достатъчни, могат да се приложат симпатикомиметици.

Кандесартан не се отстранява чрез хемодиализа

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II, самостоятелно, АТС код: C09CA06

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе роля в патофизиологията на артериалната хипертония, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения. Той има роля и в патогенезата на терминалната органна хипертрофия и увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконстрикция, алдостеронова стимулация, регулация на водно-солевата хомеостаза и стимулация на клетъчния растеж, се медиират чрез рецептор от I тип (AT₁).

Кандесартан цилексетил е предлекарство, подходящо за перорално приложение. Той се превръща бързо в активното вещество кандесартан, чрез естерна хидролиза по време на резорбцията от стомашно-чревния тракт. Кандесартан е АПРА, селективен спрямо AT₁ рецепторите, който се свързва здраво и се освобождава бавно от рецептора. Той няма агонистична активност.

Кандесартан не инхибира АСЕ, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Не оказва въздействие върху АСЕ и не потенцира действието на брадикинин и субстанция Р. В контролираните клинични проучвания, сравняващи кандесартан с АСЕ инхибитори, при получаващите кандесартан цилексетил пациенти честотата на поява на кашлица е по-ниска. Кандесартан не се свързва към и не инхибира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са от значение за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът спрямо рецепторите за ангиотензин II (AT₁) води до дозозависимо повишаване на плазмените нива на ренина, ангиотензин I и ангиотензин II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерона.



Хипертония

При хипертония кандесартан води до дозозависима продължителна редуция на артериалното налягане. Антихипертензивното действие се дължи на понижена системна периферна резистентност без рефлексно повишаване на сърдечната честота. Няма данни за сериозна или прекомерна хипотония след приема на първата доза или за *rebound* ефект след спиране на лечението.

След прилагане на еднократна доза кандесартан цилексетил началото на антихипертензивния ефект настъпва обикновено в рамките на 2 часа. При продължително лечение основна част от понижението на артериалното налягане при прием на която и да е доза, обикновено се постига в рамките на четири седмици и се задържа при дългосрочно лечение. Според проведен мета-анализ средният допълнителен ефект на повишаването на дозата от 16 mg на 32 mg еднократно дневно е малък. Като се вземе предвид и интериндивидуалната вариабилност при някои пациенти може да се очаква ефект, надхвърлящ средния. Кандесартан цилексетил, приет веднъж дневно, осигурява ефективно и плавно понижаване на артериалното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика, в рамките на дозовия интервал, между максималния ефект и ефекта в края на дозовия интервал. В две рандомизирани, двойно-слепи проучвания е сравнен антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лосартан при общо 1 268 пациенти с лека до умерено тежка артериална хипертония. Редукцията на артериалното налягане в края на дозовия интервал (систолично/диастолично) е с 13,1/10,5 mmHg при прием на кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и с 10,0/8,7 mmHg при прием на лосартан калий 100 mg веднъж дневно (разлика в редуцията на артериалното налягане 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Когато кандесартан цилексетил се прилага заедно с хидрохлоротиазид, се наблюдава адитивен ефект по отношение на понижението на кръвното налягане. Потенциране на антихипертензивния ефект се наблюдава и при комбиниране на кандесартан цилексетил с амлодипин или фелодипин.

Лекарствените продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система имат по-слаб антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (които обикновено са ниско ренинова популация), в сравнение с не-чернокожи пациенти. Същото важи и за кандесартан. В отворено проучване на клиничния опит при 5 156 пациенти с диастолична хипертония, редуцията на артериалното налягане при лечение с кандесартан е сигнификантно по-слабо изразена при чернокожи, в сравнение с не-чернокожи пациенти (14,4/10,3 mmHg спрямо 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Кандесартан повишава бъбречния кръвоток и/или няма ефект върху скоростта на гломерулна филтрация, или я повишава, докато бъбречната съдова резистентност и филтрационната фракция се понижават. В 3-месечно клинично проучване при пациенти с артериална хипертония и захарен диабет тип 2 с микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил намалява екскрецията на албумин в урината (съотношение албумин/креатинин, средно 30%, 95% CI 15-42%). В настоящия момент няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресията към диабетна нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценени в рандомизирано клинично проучване при 4 937 пациенти в старческа възраст (70-89 години; 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерено тежка артериална хипертония, проследявани средно 3,7 години (Проучване върху когнитивните способности и прогноза при пациенти в старческа възраст (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly)). Пациентите са приемали кандесартан цилексетил или плацебо с добавяне при нужда на друго антихипертензивно средство. Артериалното налягане показва понижаване от 166/90 до 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 до 149/82 mmHg в контролната група. По отношение на първичната



крайна точка – значими сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, не-фатален инсулт и не-фатален инфаркт на миокарда), няма статистически значима разлика. В групата на кандесартан събитията са 26,7 на 1000 пациенто-години спрямо 30,0 събития на 1000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, $p=0,19$).

Сърдечна недостатъчност

Лечението с кандесартан цилексетил намалява смъртността, намалява хоспитализациите за сърдечна недостатъчност и подобрява симптомите при пациенти с левокамерна систолна дисфункция, което се демонстрира от програмата CHARМ (Кандесартан при сърдечна недостатъчност – оценка на редуцията на смъртността и заболяемостта (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity)).

Тази плацебо-контролирана, двойно-сляпа проучвателна програма при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) с функционален клас II до IV по NYHA се състои от три отделни проучвания: CHARМ-Alternative ($n=2\ 028$) при пациенти с LVEF (левокамерна фракция на изтласкване) $\leq 40\%$, които не са лекувани с АСЕ инхибитор поради непоносимост (главно поради кашлица, 72%), CHARМ-Added ($n=2\ 548$) при пациенти с LVEF $\leq 40\%$, които са лекувани с АСЕ инхибитор и CHARМ-Preserved ($n=3\ 023$) при пациенти с LVEF $> 40\%$. Пациентите на оптимална терапия за ХСН на изходно ниво са рандомизирани да получават плацебо или кандесартан цилексетил (титриран от 4 или 8 mg веднъж дневно до 32 mg веднъж дневно или до най-високата поносима доза, средна доза 24 mg) и са проследявани средно 37,7 месеца. След 6-месечно лечение 63% от пациентите, продължаващи да приемат кандесартан цилексетил (89%), са били на таргетната доза от 32 mg.

В CHARМ-Alternative съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация за ХСН показва значима редукция при кандесартан в сравнение с плацебо, коефициент на риск (HR) 0,77 (95% CI: 0,67 до 0,89, $p<0,001$). Това съответства на редукция на относителния риск 23%. Тази крайна точка се постига при 33,0% от пациентите на кандесартан (95% CI: 30,1 до 36,0) и при 40,0% от пациентите на плацебо (95% CI: 37,0 до 43,1), като абсолютната разлика е 7,0% (95% CI: 11,2 до 2,8). За цялата продължителност на проучването, броят пациенти, които е трябвало да бъдат лекувани, за да се предотврати един смъртен случай от сърдечно-съдов инцидент или хоспитализация за лечение на сърдечна недостатъчност е 14. Съставната крайна точка от смъртност, без значение на причината, или първа хоспитализация за ХСН също показва значима редукция в групата на кандесартан, HR 0,80 (95% CI: 0,70 до 0,92, $p=0,001$). Тази крайна точка се постига при 36,6% от пациентите на кандесартан (95% CI: 33,7 до 39,7) и 42,7% от пациентите на плацебо (95% CI: 39,6 до 45,8), като абсолютната разлика е 6,0% (95% CI: 10,3 до 1,8). И при двата компонента на тази съставна крайна точка – смъртност и заболяемост (хоспитализация за ХСН), допринасят за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил води до подобрение по отношение на функционалния клас по NYHA ($p=0,008$).

В CHARМ-Added съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация за ХСН показва значима редукция при кандесартан в сравнение с плацебо, HR 0,85 (95% CI: 0,75 до 0,96, $p=0,011$). Това съответства на относителна редукция на риска от 15%. Тази крайна точка е установена при 37,9% от пациентите на кандесартан (95% CI: 35,2 до 40,6) и 42,3% от пациентите на плацебо (95% CI: 39,6 до 45,1), като абсолютната разлика е 4,4% (95% CI: 8,2 до 0,6). За цялата продължителност на проучването броят пациенти, които трябва да бъдат лекувани, за да се предотврати един смъртен случай от сърдечно-съдов инцидент или една хоспитализация за лечение на сърдечна недостатъчност е 23. Съставната крайна точка от смъртност, без значение на причината или първа хоспитализация за ХСН, също показва значима редукция в групата на кандесартан, HR 0,87 (95% CI: 0,78 до 0,98, $p=0,021$). Тази крайна точка е установена при 42,2% от пациентите на кандесартан (95% CI: 39,5 до 45,0) и 46,1% от пациентите на плацебо (95% CI: 43,4 до 48,9), като абсолютната разлика е 3,9% (95% CI: 7,8 до 0,1). И двата компонента на тези съставни крайни точки – смъртност и заболяемост (хоспитализации за ХСН), допринасят за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с



кандесартан цилексетил води до подобрение по отношение на функционалния клас по NYHA ($p=0,020$).

В SHARM-Preserved не е постигната статистически значима редукция по отношение на съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация за ХСН, HR 0,89 (95% CI: 0,77 до 1,03, $p=0,118$).

Смъртността, без значение на причината, не показва статистически значими различия, когато се изследва поотделно във всяко от трите проучвания SHARM. Въпреки това, смъртността без значение на причината, е оценена също в сборни популации – SHARM-Alternative и SHARM-Added, HR 0,88 (95% CI: 0,79 до 0,98, $p=0,018$, както и във всичките три проучвания, HR 0,91 (95% CI: 0,83 до 1,00, $p=0,055$).

Благоприятните ефекти на кандесартан показват стабилност независимо от възрастта, пола и съпътстващото лечение. Кандесартан е ефективен и при пациенти, приемащи едновременно бета-блокери и ACE инхибитори, като благоприятният ефект се постига без значение дали пациентите приемат ACE инхибитора в препоръчаната в ръководствата за лечение таргетна доза.

При пациенти с ХСН и ограничена левокамерна систолна функция (фракция на изтласкване от лява камера, $LVEF \leq 40\%$), кандесартан понижава системната съдова резистентност и белодробното капилярно налягане на вклиняване, повишава плазмената ренинова активност и концентрацията на ангиотензин II, и понижава нивата на алдостерона.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След перорално приложение кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. След прием на перорален разтвор на кандесартан цилексетил, абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40%. В сравнение със същия перорален разтвор, относителната бионаличност на таблетките е приблизително 34% с малка вариабилност. Следователно очакваната абсолютна бионаличност на таблетките е 14%. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Плазмената концентрация на кандесартан нараства линейно с повишаване на дозата в рамките на терапевтичния интервал. Не са наблюдавани различия във фармакокинетиката на кандесартан в зависимост от пола. Площта под кривата плазмена концентрация – време (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от приема на храна.

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

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан се елиминира предимно непроменен с урината и жлъчния сок, като само в малка степен се елиминира чрез чернодробен метаболизъм (CYP2C9). От наличните проучвания за взаимодействия няма данни за ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данните не се очаква *in vivo* взаимодействие с лекарства, чието метаболизиране зависи от изоензимите на цитохром P450 - CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Крайният полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. Не се наблюдава кумулиране при многократно приложение.



Тоталният плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, при бъбречен клирънс около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминирание на кандесартан се осъществява както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция. След перорален прием на маркиран с ¹⁴C кандесартан цилексетил, с урината се екскретира приблизително 26% от приетата доза като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато във фецеса се откриват приблизително 56% от дозата като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

Фармакокинетика при специални популации В сравнение с млади хора, при пациенти в старческа възраст (над 65 години) C_{max} и AUC се повишават съответно с приблизително 50% и 80%. Въпреки това, след приложена доза кандесартан повлияването на артериалното налягане и развитието на нежелани реакции са сходни при млади пациенти и такива в старческа възраст (вж. точка 4.2).

В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, при многократен прием от пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане, C_{max} и AUC на кандесартан се повишават съответно с приблизително 50% и 70%, но $t_{1/2}$ не се повлиява. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са съответно приблизително 50% и 110%. При пациенти с тежко бъбречно увреждане крайният $t_{1/2}$ на кандесартан приблизително се удвоява. AUC на кандесартан при пациенти на хемодиализа е сходна с тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

В две проучвания, и двете включващи пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, се установява повишаване на средната AUC на кандесартан – с приблизително 20% в едното проучване и 80% в другото проучване (вж. точка 4.2). Липсва опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При клинично приложими дози няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на таргетните органи. В предклиничните проучвания за безопасност, кандесартан във високи дози оказва влияние върху бъбреците и върху еритроцитните показатели при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква понижаване на еритроцитните показатели (брой на еритроцитите, хемоглобин, хематокрит). Кандесартан индуцира ефекти върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дилатация, базофилно оцветяване на тубулите; повишаване на плазмените концентрации на урея и креатинин), които може да са в следствие на хипотензивния му ефект, водещ до промяна на бъбречната перфузия. Освен това, кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Смята се, че тези промени се дължат на фармакологичното действие на кандесартан. Изглежда, че при хора, при терапевтични дози кандесартан, хиперплазията/хипертрофията на юкстагломерулните клетки не е клинично значима.

В късните срокове на бременността е наблюдавана фетотоксичност (вж. точка 4.6).

Данните от *in vitro* и *in vivo* проучванията за мутагенност показват, че в условията на клиничното приложение кандесартан няма мутагенна или кластогенна активност. Няма данни за карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза



Макрогол 6000
Магнезиев стеарат
Червен железен оксид (E172) (само в Хипосарт 4 mg и 8 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистерите от Al/PVC/PVDC фолио са пакетирани в картонени кутии.

Опаковка: 14, 28 или 56 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

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

