

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандегамма 16 mg таблетки

Candegamma 16 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил.

Помощни вещества с известен ефект:

Кандегамма 16 mg: 142,35 mg лактоза (монохидрат) / таблетка

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Розови, кръгли 3x9 mm, двойноизпъкнали пъстри таблетки без покритие с кръстовидна делителна черта от едната страна и надпис "16" от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кандегамма е показана за:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни.
- Лечение на възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и увредена систолна функция на лявата камера (левокамерна фракция на изтласкване ~ 40%), като допълнителна терапия към инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) или когато не се толерират АСЕ-инхибитори (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза на Кандегамма е 8 mg веднъж дневно. По-голямата част от антихипертензивния ефект се постига в рамките на 4 седмици. При някои пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде

| |
|--|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към Рег. № <u>20120435</u> |
| Разрешение № <u>11-19582/17.09.2012</u> |
| Одобрение № <u>/</u> |



SPC Candegamma 16 mg tablets (DE/H/3054/004/DC)

увеличена до 16 mg веднъж дневно и до максимум 32 mg веднъж дневно. Терапията трябва да се коригира според повлияването на кръвното налягане.

Кандегамма може също да се прилага с други антихипертензивни средства. Добавяне на хидрохлоротиазид е с доказан адитивен антихипертензивен ефект с прилагане на различни дози от Кандегамма.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо начално коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти с намален вътресъдов обем

При пациенти с риск от хипотония, например при пациенти с намален вътресъдов обем, може да се обмисли начална доза от 4 mg (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

Началната доза при пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти на хемодиализа, е 4 mg. Дозата трябва да се титрира в зависимост от отговора. Има ограничен опит при пациенти с много тежък или краен стадий на бъбречно увреждане (Cl креатинин <15 ml / min) (вж раздел 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Чернокожи пациенти

Антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слабо изразен при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти. Следователно, за контрола на кръвното налягане при чернокожи пациенти, увеличаването на дозата на Кандегамма и съпътстващата терапия може да бъде на по-чести интервали, отколкото при нечернокожи пациенти (вж. точка 5.1).

Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчвана начална доза на Кандегамма е 4 mg веднъж дневно. Повишаване на дозата до таргетната доза от 32 mg веднъж дневно (максимална доза) или най-високата поносима доза се извършва чрез удвояване на дозата на интервали от поне 2 седмици (вж раздел 4.4). Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция, включително мониторинг на серумния креатинин и калий. Кандегамма може да бъде прилагана едновременно с друго лечение на сърдечна недостатъчност, включително ACE-инхибитори, бета-блокери, диуретици и дигиталисови лекарствени продукти или комбинация от тези лекарствени продукти. Комбинацията от ACE-инхибитор, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон) и Кандегамма не се препоръчва и трябва да се разглежда само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Специални групи пациенти

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

Педиатрична популация



SPC Candegamma 16 mg tablets (DE/H/3054/004/DC)

Не са установени безопасността и ефикасността от лечението с Кандегамма на хипертония и сърдечна недостатъчност при деца на възраст от раждане до 18 години. Не са на разположение достатъчно данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

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

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храната.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към кандесартан цилексетил или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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 и при други агенти, инхибиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да се очакват промени в бъбречната функция на по-чувствителни пациенти, лекувани с Кандегамма.

Когато Кандегамма се използва при хипертензивни пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на серумния калий и креатинин. Има ограничен опит при пациенти с много тежък или краен стадий на бъбречно увреждане (CL креатининов <15 ml / min). При тези пациенти дозата на Кандегамма трябва да бъде внимателно титрирана с щателен мониторинг на кръвното налягане.

Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодично изследване на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст (на или над 75 години) и пациенти с нарушена бъбречна функция. По време на титриране на дозата с Кандегамма се препоръчва мониторинг на серумния креатинин и калий. Клиничните изпитвания при сърдечна недостатъчност не са включвали пациенти със серумен креатинин 265 $\mu\text{mol/l}$ (> 3 mg/dl).

Съпътстваща терапия с АСЕ-инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани реакции и особено увреждане на бъбречната функция и хиперкалиемия може да се увеличи, когато Кандегамма се използва в комбинация с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.8). Пациенти с такова лечение трябва да се проследяват редовно и внимателно.

Хемодиализа

По време на диализа кръвното налягане може да бъде особено чувствително към АТ₁-рецепторна блокада, в резултат на намаляване на плазмения обем и активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо, при пациенти на хемодиализа дозата на Кандегамма трябва да бъде внимателно титрирана, съпроводено със задълбочен мониторинг на кръвното налягане.



SPC Candegamma 16 mg tablets (DE/H/3054/004/DC)

Стеноза на бъбречната артерия

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

Трансплантация на бъбрек

Няма опит по отношение приложението на Кандегамма при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация.

Хипотония

При пациенти със сърдечна недостатъчност по време на лечението с Кандегамма може да възникне хипотония. Тя може да се появи и при хипертензивни пациенти с намален вътресъдов обем, като например тези, които получават високи дози диуретици. Необходимо е да се подхожда с особено внимание при започване на терапията и при корекция на хиповолемия.

Анестезия и хирургия

При пациенти, лекувани с ангиотензин II-антагонисти, по време на анестезия и хирургична намеса може да възникне хипотония, поради блокада на ренин-ангиотензиновата система. Много рядко, хипотонията може да бъде толкова тежка, че да оправдае използването на интравенозни течности и / или вазопресорни лекарствени продукти.

Стеноза на аортна и митрална клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

Както при другите вазодилататори, препоръчва се специално внимание при пациенти, страдащи от хемодинамично значима стеноза на аортна или митрална клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено няма да реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Следователно, използването на Кандегамма не се препоръчва при тази популация.

Хиперкалиемия

Едновременната употреба на Кандегамма с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта, или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий при хипертензивни пациенти. Необходимо е проследяване на нивата на калий.

Хиперкалиемия може да възникне при пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с Кандегамма. Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий. Комбинацията от ACE-инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (напр. спиронолактон) и Кандегамма не се препоръчва и трябва да се разглежда 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 съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които повлияват тази система е било свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко, с остра бъбречна недостатъчност. Възможността от подобни ефекти не може да се изключи при AIIIRAs. Както при всички антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично мозъчно-съдова болест може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Антихипертензивният ефект на кандесартан може да се засили от други лекарствени продукти, понижаващи кръвното налягане, независимо дали са предписани като антихипертензивно средство или са предписани при други показания.

Кандегамма съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Бременност

Лечение с ангиотензин II-рецепторни антагонисти не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случай, че терапията се счита за крайно необходима, планиращите бременност пациентки трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с AIIIRAs трябва да бъде преустановено незабавно и ако е уместно трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Веществата, които са били изследвани в клинични фармакокинетични проучвания включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, орални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол / левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не са били идентифицирани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с тези лекарствени продукти.

Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта, или други лекарствени продукти (напр. хепарин) може да повишат нивата на калия. В зависимост от случая, трябва да се предприеме проследяване на калиевите нива (вж раздел 4.4).

За обратимо повишаване на серумните концентрации на литий, както и за токсичност, е съобщено по време на едновременно прилагане на литий и АСЕ-инхибитори. Подобен ефект може да се прояви и с ангиотензин II-рецепторни антагонисти (AIIIRAs). Не се препоръчва използване на кандесартан с литий. Ако комбинацията се окаже необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Когато AIIIRAs се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g / ден) и неселективни НСПВС), може да се появи отслабване на антихипертензивния ефект.

Както и при АСЕ-инхибиторите, едновременната употреба на AIIIRAs и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, както и до повишение на серумния калий, особено при пациенти с



незадоволителна бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обърне внимание на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

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

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност, след експозиция на ACE-инхибитори по време на първия триместър на бременността, не са убедителни, но не може да се изключи леко повишение на риска. Макар че няма контролирани епидемиологични данни за риска с AIIAs, подобен риск за този клас лекарства е възможен. Освен в случай, че терапията се счита за крайно необходима, пациентки планиращи бременност трябва да преминават на алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с AIIAs трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, трябва да се започне алтернативна терапия.

За лечението с ангиотензин II-рецепторни антагонисти през втория и третия триместър е известно, че при хора то индуцира фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията на AIIAs е от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали AIIAs, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като не е налична информация относно използването на Кандегамма по време на кърмене, то Кандегамма не се препоръчва. Алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност са за предпочитане по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на кандесартан върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, трябва да се има предвид възможна поява на виене на свят или умора по време на лечение с Кандегамма.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечение на хипертония

В контролирани клинични проучвания нежеланите реакции са били леки и преходни. Общата честота на нежеланите лекарствени реакции не показва връзка с дозата или възрастта.



Прекратяването на лечение с кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%) поради нежелани събития е със сходна честота.

В един обобщен анализ на данните от клинични проучвания при пациенти с хипертония, нежеланите лекарствени реакции с кандесартан цилексетил са определени въз основа на честотата на нежелани събития с кандесартан цилексетил най-малко 1% по-високи от честотата, наблюдавана с плацебо. Съгласно това определение, най-често докладваните нежелани реакции са били замаяност / световъртеж, главоболие и респираторна инфекция.

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

Честотите, използвани в таблицата на раздел 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 $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

| Системно-органични класове | Честота | Нежелан ефект |
|---|-------------|---|
| Инфекции и паразитози | 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 | Замаяност / световъртеж, главоболие |
| Стомашно-чревни нарушения | Много редки | Гадене |
| Хепатобилиарни нарушения | Много редки | Повишени стойности на чернодробните ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много редки | Ангиоедем, 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 предразположени пациенти (виж раздел 4.4) |

Лабораторни находки

Като цяло, няма клинично значими влияния на кандесартан върху рутинните лабораторни променливи. Както и при други инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавани са били слаби понижения в стойностите на хемоглобина. Обикновено за пациентите приемащи кандесартан е необходимо нерутинно наблюдение на лабораторните вариабилности. 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 бил в съответствие с фармакологията на лекарствения продукт и здравния статус на пациентите. В клиничната програма CHARM, сравнявайки кандесартан цилексетил в дози до 32 mg (N = 3803) с



плацебо (N = 3796), 21,0% от групата на кандесартан и 16,1% от плацебо групата са прекратили лечението поради нежелани събития. Най-често докладваните нежелани реакции са хиперкалиемия, хипотония и бъбречна недостатъчност. Тези събития са по-чести при пациенти над 70-годишна възраст, диабетици или лица, които са получавали и други лекарствени продукти, които влияят на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, по-специално АСЕ-инхибитор и / или спиронолактон.

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

| Системо-органни класове | Честота | Нежелан ефект |
|---|----------------------|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Много редки | Левкопения, неутропения и агранулоцитоза |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Чести Много редки | Хиперкалиемия, Хипонатриемия |
| Нарушения на нервната система | Много редки | Замайване, главоболие |
| Съдови нарушения | Чести | Хипотония |
| Стомашно-чревни нарушения | Много редки | Гадене |
| Хепатобилиарни нарушения | Много редки | Повишени стойности на чернодробните ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много редки | Ангиоедем, обрив, уртикария, сърбеж |
| 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 предразположени пациенти (виж раздел 4.4) |

Лабораторни находки

Хиперкалиемия и бъбречно увреждане се наблюдават често при пациенти, лекувани с кандесартан, при индикация за сърдечна недостатъчност. Препоръчва се периодично проследяване на серумния креатинин и калий (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Симптоми

Въз основа на фармакологични съображения, основната проява на предозиране е вероятно да бъде симптоматична хипотония и замаяност. В отделни доклади за случаи на предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) се наблюдава възстановяване на пациента без особени последици.



Мерки

В случай на симптоматична хипотония, е необходимо симптоматично лечение с проследяване на жизнените показатели. Пациентът трябва да бъде поставен легнал по гръб с вдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазмения обем чрез инфузия, например с изотоничен физиологичен разтвор. Ако гореописаните мерки не са достатъчни, може да се прилагат симпатикомиметици.

Кандесартанът не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти

АТС код: C09CA06

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови заболявания. Той има роля и в патогенезата на хипертрофия и увреждане на някои вътрешни органи. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконстрикция, алдостеронова стимулация, регулиране на водно-солевата хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж, се медираат чрез тип 1 (AT₁) рецептори.

Кандесартан цилексетил е прекурсор, подходящ за перорално приложение. Той бързо се превръща в активното вещество кандесартан, чрез хидролиза на естер по време на абсорбция от стомашно-чревния тракт. Кандесартан е AII_{1A}, селективен към AT₁ рецепторите образуващ здрава връзка с тях, респ. бавна дисоциация от рецепторите. Не притежава агонистична активност.

Кандесартан не инхибира ACE, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Няма ефект върху ACE и не потенцира брадикинин или субстанция P. В контролирани клинични проучвания, сравняващи кандесартан с ACE-инхибитори, честотата на сухата кашлица е 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 в сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът на ангиотензин II (AT₁) рецепторите води до свързано с дозата увеличение на плазмените нива на ренин, ангиотензин I и ангиотензин II, както и намаление в плазмената концентрация на алдостерон.

Хипертония

При хипертония, кандесартан предизвиква дозозависимо, дълготрайно понижаване на артериалното налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намалено системно периферно съпротивление, без рефлекторно увеличение на сърдечната честота. Няма данни за сериозна хипотония при първоначална доза или ребаунд ефект след прекратяване на лечението.

След прилагане на еднократна доза кандесартан цилексетил началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва в рамките на 2 часа. При продължително лечение, най-чувствително намаляване на кръвното налягане с всяка доза обикновено се постига в рамките на четири седмици и се поддържа по време на продължително лечение. Според мета-анализ, средният допълнителен ефект при увеличаване на дозата от 16 mg до 32 mg веднъж дневно е бил малък. Като се има



предвид интер-индивидуална вариабилност, при някои пациенти може да се очаква ефект, по-голям от средния. Кандесартан цилексетил веднъж дневно осигурява ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика между максималния и минималния ефект по време на дозовия интервал. Антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лосартан са сравнени в две рандомизирани, двойно-слепи проучвания при общо 1268 пациенти с лека до умерена хипертония. Артериалното налягане (сistolно / диастолно) е било понижено на 13,1/10,5 mmHg с кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и 10,0/8,7 mmHg с лосартан калий 100 mg веднъж дневно (разлика в намаляване на кръвното налягане 3,1/1,8 mmHg, $P < 0,0001$ / $P < 0,0001$).

Когато кандесартан цилексетил се прилага заедно с хидрохлоротиазид, понижението на кръвното налягане е адитивно. Повишен антихипертензивен ефект се наблюдава, когато кандесартан цилексетил се комбинира с амлодипин или фелодипин.

Лекарствените продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система имат по-слабо изразен антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (обикновено населението е с нисък ренин) в сравнение с нечернокожи пациенти. Такъв е случаят и с кандесартан. В едно отворено клинично изпитване с 5156 пациенти с диастолна хипертония, понижаване на кръвното налягане по време на лечение с кандесартан е значително по-малко при чернокожи пациенти, отколкото нечернокожи пациенти (14,4/10,3 mmHg, срещу 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$). Кандесартан увеличава или няма ефект върху бъбречния кръвоток, или увеличава скоростта на гломерулна филтрация, докато бъбречното съдово съпротивление и филтрационната фракция се намаляват. В 3-месечно клинично проучване при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивно лечение с кандесартан цилексетил намалява екскрецията на албумин (съотношение албумин / креатинин 30%, 95% CI 15-42%). В момента няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресирането на диабетната нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил в доза 8-16 mg (средна доза 12 mg), веднъж дневно, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценявани в рандомизирано клинично изпитване върху 4937 възрастни пациенти (на възраст 70-89 години, 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерена хипертония в продължение на средно 3,7 години (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Пациентите са получавали кандесартан цилексетил или плацебо с друго допълнително антихипертензивно лечение, когато е било необходимо. Кръвното налягане е понижено от 166/90 на 145/80 mmHg в групата с кандесартан, и от 167/90 на 149/82 mmHg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка и големите сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нефатален инсулт и нефатален инфаркт на миокарда). Наблюдавани са 26,7 събития на 1000 пациенто-години в кандесартановата група срещу 30,0 събития на 1000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, $p = 0,19$).

Сърдечна недостатъчност

Лечението с кандесартан цилексетил намалява смъртността, намалява хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност и подобрява симптомите при пациенти с левокамерна систолна дисфункция, както е показано в (CHARM) /Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity Кандесартан при Сърдечна Недостатъчност – програма за Оценка на Намаляване на Смъртността и Заболеваемостта/.

Това плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване за хронична сърдечна недостатъчност (XCH) при пациенти с функционален клас по NYHA от II до IV, се състои от три отделни проучвания: CHARM- Alternative (N = 2028) при пациенти с LVEF \leq 40% нелекувани с ACE инхибитор, главно поради непоносимост (основно поради кашлица, 72%), CHARM-Added (N = 2548) при пациенти с LVEF \leq 40% и лекувани с ACE-инхибитор, и CHARM-Preserved (N = 3023) при пациенти с LVEF $>$ 40%. Пациентите на оптимална терапия на XCH на изходно ниво са



рандомизирани на плацебо или кандесартан цилексетил (титрирани от 4 mg или 8 mg веднъж дневно до 32 mg веднъж дневно, или най-високата поносима доза; средна доза 24 mg) и проследени в продължение на средно 37,7 месеца. След 6 месеца лечение 63% от пациентите, все още приемащи кандесартан цилексетил (89%) бяха на таргетната доза от 32 mg.

В CHARM- Alternative рискът от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН, беше значително намален с кандесартан в сравнение с плацебо, коефициент на риск (HR) 0,77 (95% CI: 0,67 до 0,89, $p < 0,001$). Това съответства на намаление на относителния риск от 23%. Абсолютната разлика между пациентите на кандесартан 33,0% (95% CI: 30,1 до 36,0) и тези на плацебо 40,0% (95% CI: 37,0 до 43,1) е 7,0% (95% CI: 11,02-02,08). Четиринадесет пациента беше необходимо да бъдат лекувани в хода на проучването, за да се предотврати летален изход на един пациент в резултат на сърдечно-съдово събитие или да бъдат хоспитализирани за лечение на сърдечна недостатъчност. Смъртността или първа хоспитализация в резултат на ХСН също е намаляла значимо при лечение с кандесартан, HR 0,80 (95% CI: 0,70 до 0,92, $p = 0,001$). Абсолютната разлика между пациентите на кандесартан 36,6% (95% CI: 33,7 до 39,7) и пациентите на плацебо 42,7% (95% CI: 39,6 до 45,8) е 6,0% (95% CI: 10,03-01,08). Намалената смъртност и заболяемост (ХСН хоспитализация) са следствие от благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил доведе до подобряване на функционалния клас по NYHA ($p = 0,008$).

В CHARM-Added, рискът от сърдечно-съдова смъртност или първа ХСН хоспитализация бе значително намален с кандесартан в сравнение с плацебо, HR 0,85 (95% CI: 0,75 до 0,96, $p = 0,011$). Това съответства на намаление на относителния риск от 15%. Абсолютната разлика между пациентите на кандесартан 37,9% (95% CI: 35,2 до 40,6) и пациентите на плацебо 42,3% (95% CI: 39,6 до 45,1) е 4,4% (95% CI: 8,2 до 0,6). Двадесет и трима пациенти трябваше да бъдат лекувани в хода на проучването, за да се предотврати смърт на един пациент от сърдечно-съдово събитие или да бъдат хоспитализирани за лечение на сърдечна недостатъчност. Рискът от смъртност или първа ХСН хоспитализация също е намалял значимо с кандесартан, HR 0,87 (95% CI: 0,78 до 0,98, $p = 0,021$). Абсолютната разлика между пациентите на кандесартан 42,2% (95% CI: 39,5 до 45,0) и пациентите на плацебо 46,1% (95% CI: 43,4 до 48,9) е 3,9% (95% CI: 7,8 до 0,1). Намалената смъртност и заболяемост (ХСН хоспитализация) са следствие от благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил доведе до подобряване на функционалния клас по NYHA ($p = 0,020$).

В CHARM-Preserved, няма статистически значимо намаление на сърдечно-съдовата смъртност или първа ХСН хоспитализация, HR 0.89 (95% CI: 0,77 до 1,03, $p = 0.118$).

Смъртността по всяка причина не е била статистически значима, когато се разглежда отделно във всяко от трите CHARM изследвания. Въпреки това, всяка причина за смъртност е оценена и в сборни групи от населението, CHARM- Alternative и CHARM-Added, HR 0,88 (95% CI: 0,79 до 0,98, $p = 0,018$) и всичките три проучвания, HR 0,91 (95% CI: 0,83 до 1,00, $p = 0,055$).

Благоприятният ефект на кандесартан не зависи от възрастта, пола и съпътстващото медикаментозно лечение. Кандесартан е ефективен също при пациенти, приемащи в същото време бета-блокери и АСЕ-инхибитори, като ползата от лечението е налице, независимо дали пациентите са приемали АСЕ-инхибитори в таргетната доза, препоръчвана от съответните насоки за лечение.

При пациентите със ХСН и подтисната левокамерна систолна функция (левокамерна фракция на изтласкване, LVEF $d < 40\%$), кандесартан намалява системното съдово съпротивление и белодробното капилярно налягане и повишава активността на плазмения ренин и концентрацията на ангиотензин II, като намалява нивото на алдостерона.



5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение

След перорално приложение, кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40% след прием на перорален разтвор от кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на таблетната форма, в сравнение със същия перорален разтвор е приблизително 34% с много малка вариабилност. Очакваната абсолютна бионаличност на таблетката е 14%. Средна пикова серумна концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Серумните концентрации на кандесартан се повишават линейно с увеличаване на дозата в терапевтичния диапазон на дозиране. Няма различия във фармакокинетиката на кандесартан при двата пола. Площта под кривата на серумната концентрация *спрямо* времето (AUC) на кандесартан не се влияе значимо от приема на храна. Кандесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (повече от 99%).

Обемът на разпределение на кандесартан е 0,1 l / kg.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от храната.

Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан се елиминира предимно в непроменен вид чрез урината и жлъчката, и само в малка степен се елиминира чрез чернодробния метаболизъм (CYP2C9). Ничи единичните проучвания не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на данни *in vitro*, не се очаква взаимодействие *in vivo* с лекарства, чийто метаболизъм зависи от цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Крайното време на полуелиминиране на кандесартан е приблизително 9 часа. Не е наблюдавано кумулиране след многократни дози.

Тоталният плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml / min / kg, бъбречния клирънс е около 0,19 ml / min / kg. Елиминирането на кандесартан е както чрез гломерулна филтрация и така и чрез активна тубулна секреция. След перорална доза от ¹⁴C-белязан кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се екскретира в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато приблизително 56% от дозата се отделя във фекалиите като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

Фармакокинетика при специални популации

При пациенти в старческа възраст (над 65 години) C_{max} и AUC на кандесартан се увеличават с около 50% и съответно 80% в сравнение с млади индивиди. Въпреки това, повлияването на кръвното налягане и честотата на нежеланите събития са подобни след дадена доза кандесартан при млади и при възрастни пациенти (вж. точка 4.2).

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане C_{max} и AUC на кандесартан са увеличени по време на многократно дозиране с приблизително 50% и съответно 70%, но t_{1/2} не се променя, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са около 50% и 110%, съответно. Терминалното време на полуживот t_{1/2} е приблизително удвоено при пациенти с тежко бъбречно увреждане. AUC на кандесартан при



SPC Candegamma 16 mg tablets (DE/H/3054/004/DC)

пациенти, подложени на хемодиализа, е подобен на този при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

В две проучвания върху пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, беше наблюдавано увеличаване на средната AUC на кандесартан с около 20% в едното проучване и 80% в друго проучване (вж. точка 4.2).

Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна или таргетна органна токсичност при клинично значими дози. Предклинични проучвания за безопасност на кандесартан върху мишки, плъхове, кучета и маймуни, при високи дози показаха ефект върху бъбреците и параметрите на червените кръвни клетки. Кандесартан довежда до намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дистензия, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) са причинени от кандесартан, което може да е вследствие на хипотензивния ефект, който води до промени на бъбречната перфузия. Освен това, кандесартан предизвиква хиперплазия / хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на кандесартан. В терапевтични дози на кандесартан при хора, хиперплазия / хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки не изглежда да има някакво значение.

Фетотоксичност е наблюдавана в края на бременността (вж. точка 4.6). Данните от ин витро и ин vivo тестове за мутагенност показват, че кандесартан не проявява мутагенни или кластогенни свойства при условията на клинична употреба.

Няма доказателства за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кармелоза калций (E466)
Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Макрогол 8000
Магнезиев стеарат (E572)
Царевично нишесте
Железен оксид червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.



SPC Candegamma 16 mg tablets (DE/H/3054/004/DC)

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Картонени кутии с Al/PVC/PE/PVdC блистери от 7, 10 и 14 таблетки.
Размер на опаковката: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 98, 100, 300

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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2012

