

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кандесартан НСТ Ауробиндо 8 mg/12,5 mg таблетки  
Кандесартан НСТ Ауробиндо 16 mg/12,5 mg таблетки  
Кандесартан НСТ Ауробиндо 32 mg/12,5 mg таблетки  
Кандесартан НСТ Ауробиндо 32 mg/25 mg таблетки  
Candesartan НСТ Aurobindo 8 mg/12.5 mg tablets  
Candesartan НСТ Aurobindo 16 mg/12.5 mg tablets  
Candesartan НСТ Aurobindo 32 mg/12.5 mg tablets  
Candesartan НСТ Aurobindo 32 mg/25 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160028/29/30/31
Разрешение №	11-32271-4 21-01-2016
Одобрение №	...../.....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### Кандесартан НСТ Ауробиндо 8 mg/12,5 mg таблетки

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

Помощно вещество с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 110.000 mg Лактоза монохидрат

#### Кандесартан НСТ Ауробиндо 16 mg/12,5 mg таблетки

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

Помощно вещество с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 101.925 mg Лактоза монохидрат

#### Кандесартан НСТ Ауробиндо 32 mg/12,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 216.000 mg Лактоза монохидрат

#### Кандесартан НСТ Ауробиндо 32 mg/25 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 203.850 mg Лактоза монохидрат

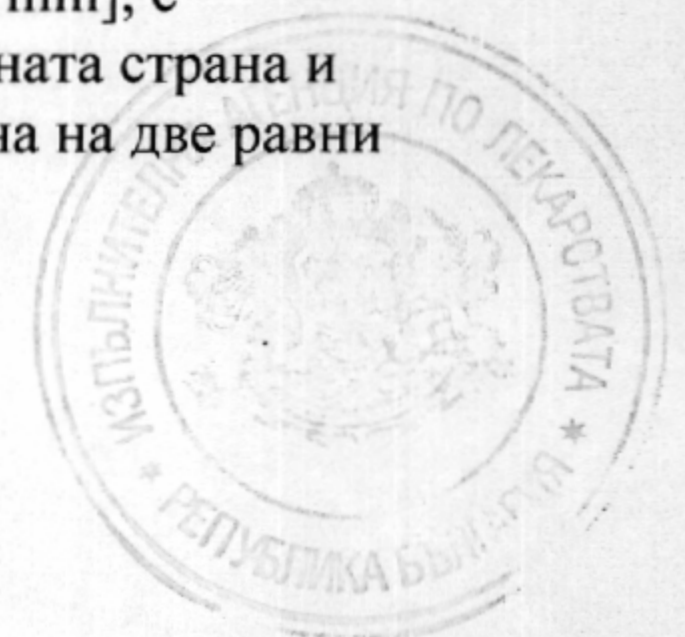
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

#### Кандесартан НСТ Ауробиндо 8 mg/12,5 mg таблетки:

Бели до почти бели, необвити, продълговати таблетки [диаметър 9.8 mm x 4.6 mm], с вдлъбнато релефно изображение 'J' и '04' разделени от делителна черта от едната страна и гладки с делителна черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.



Кандесартан НСТ Ауробиндо 16 mg/12,5 mg таблетки:

Розови, необвити, продълговати таблетки [диаметър 9.8 mm x 4.6 mm], с вдлъбнато релефно изображение 'J' и '05' разделени от делителна черта от едната страна и гладки с делителна черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Кандесартан НСТ Ауробиндо 32 mg/12,5 mg таблетки:

Жълти, необвити, овални таблетки [диаметър 11.3 mm x 6.6 mm], с вдлъбнато релефно изображение 'J' и '07' разделени от делителна черта от едната страна и гладки с делителна черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Кандесартан НСТ Ауробиндо 32 mg/25 mg таблетки:

Розови, необвити, овални таблетки [диаметър 11.3 mm x 6.6 mm], с вдлъбнато релефно изображение 'J' и '15' разделени от делителна черта от едната страна и гладки с делителна черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Кандесартан НСТ Ауробиндо е показан за:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, при които не се постига оптимален контрол на артериалното налягане чрез монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Препоръчителната доза Кандесартан НСТ Ауробиндо е една таблетка дневно.

Препоръчва се титриране на дозата на отделните компоненти (кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид). Когато това е уместно от клинична гледна точка, може да се има предвид директно преминаване от монотерапия към лечение с Кандесартан НСТ Ауробиндо. При преминаване от монотерапия с хидрохлоротиазид се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил. Кандесартан НСТ Ауробиндо може да се прилага при пациенти, при които не се постига оптимален контрол на артериалното налягане чрез монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид, или с Кандесартан НСТ Ауробиндо в по-ниска доза.

По-голямата част от антихипертензивния ефект обикновено се постига в рамките 4 седмици след започване на лечението.

### Специални популации

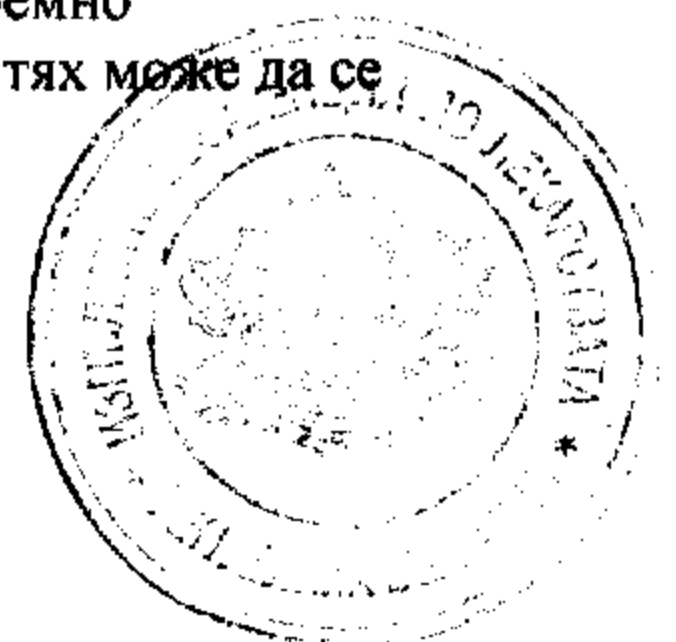
Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага корекция на дозата.

Пациенти с вътресъдово обемно изчерпване

При пациентите с риск за развитие на хипотония, каквито са тези с възможно обемно изчерпване, се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил (при тях може да се има предвид начална доза на кандесартан цилексетил от 4 mg).

Пациенти с бъбречно увреждане



В тази популация се предпочитат бримкови пред тиазидни диуретици. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил (креатининов клирънс > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> телесна повърхност (ТП)), преди да се започне лечение с Кандесартан НСТ Ауробиндо (при тези пациенти препоръчителната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg).

Кандесартан НСТ Ауробиндо е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ТП) (вж. точка 4.3).

#### Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, преди започване на лечение с Кандесартан НСТ Ауробиндо, се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил (при тези пациенти препоръчителната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg).

Кандесартан НСТ Ауробиндо е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и/или холестаза (вж. Точка 4.3).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Кандесартан НСТ Ауробиндо при деца на възраст от раждане до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Кандесартан НСТ Ауробиндо може да се приема както на гладно, така и след хранене.

Бионаличността на кандесартан не се влияе от храната.

Няма клинично значимо взаимодействие между хидрохлоротиазид и храната.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, или към активни вещества, производни на сулфонамидите. Хидрохлоротиазид е активно вещество, производно на сулфонамидите.

Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ТП).

Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.

Рефрактерна хипокалиемия и хиперкалциемия.

Подагра.

“Едновременната употреба на Кандесартан НСТ Ауробиндо с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).”

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Двойно блокиране 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.

Бъбречно увреждане/бъбречна трансплантация



В тази популация се предпочитат бримковите пред тиазидните диуретици. Когато се използва при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично мониториране на нивата на калия, креатинина и пикочната киселина.

Няма опит по отношение на приложението на Кандесартан НСТ Ауробиндо при пациенти скоро след бъбречна трансплантация.

#### Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на бъбречната артерия на единствен бъбрек лекарствените продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително и ангиотензин II рецепторните антагонисти (АТ2 рецепторни антагонисти), могат да предизвикат повишаване на уреята в кръвта и на креатинина в серума.

#### Вътресъдово обемно изчерпване

При пациенти с вътресъдово обемно и/или натриево изчерпване може да се развие симптоматична артериална хипотония, каквато е описана при приложение на други средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо не се препоръчва употребата на Кандесартан НСТ Ауробиндо, докато това състояние не се овладее.

#### Анестезия и операции

При пациенти, лекувани с АП РБ, по време на анестезия и операции може да се развие хипотония в резултат на блокадата на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Много рядко хипотонията може да е толкова тежка, че да наложи интравенозни вливания и/или приложение на вазопресори.

#### Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, понеже незначителни промени във водно-електролитното равновесие могат да провокират настъпването на хепатална кома. Липсва клиничен опит с Кандесартан НСТ Ауробиндо при пациенти с чернодробно увреждане.

#### Аортна и митрална клапна стеноза (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 да се подхожда с повишено внимание.

#### Първичен хипералдостеронизъм

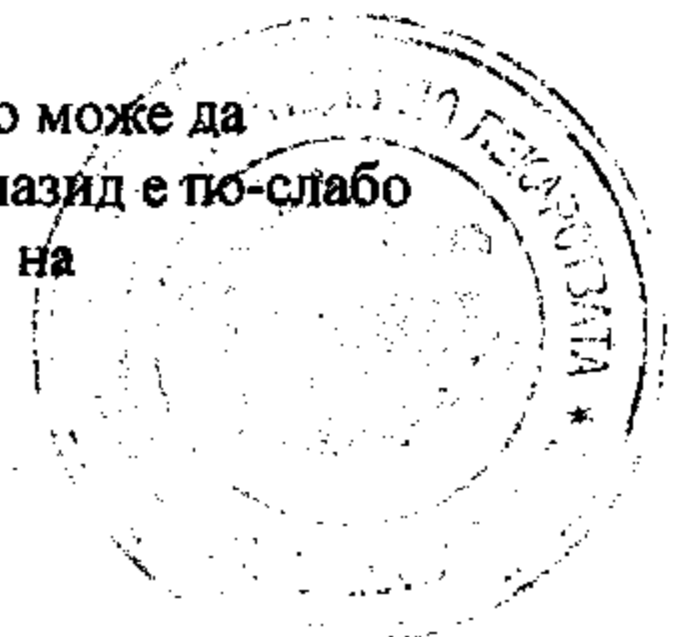
Като цяло пациентите с първичен хипералдостеронизъм не отговарят на лечението с антихипертензивни средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо не се препоръчва употребата на Кандесартан НСТ Ауробиндо в тази популация.

#### Електролитни нарушения

Серумните електролити трябва да се изследват на подходящи интервали. Тиазидите, включително и хидрохлортиазид, могат да предизвикат развитие на електролитни нарушения (хиперкалциемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагниемия и хипохлоремична алкалоза).

Тиазидните диуретици могат да намалят уринната екскреция на калций и да предизвикат периодични леки повишавания на концентрацията на калций в серума. Изразената хиперкалциемия може да е белег на неизявен хиперпаратиреоидизъм. Преди изследване на функцията на околощитовидните жлези приемът на тиазиди трябва да се спре.

Хидрохлортиазид повишава дозозависимо уринната екскреция на калий, което може да доведе до развитие на хипокалиемия. Изглежда, че този ефект на хидрохлортиазид е по-слабо изразен при прием в комбинация с кандесартан цилексетил. Рискът за развитие на



хипокалиемия може да е повишен при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с по-изразена диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти на съпътстващо лечение с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН).

Лечението с кандесартан цилексетил може да предизвика развитие на хиперкалиемия, особено при пациенти със сърдечно и/или бъбречно увреждане. Едновременното приложение на Кандесартан НСТ Ауробиндо с калий-спестящи диуретици, калиеви препарати или заместители на готварската сол, както и с други лекарствени продукти, които биха могли да повишат серумната концентрация на калий (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на калия в серума. При нужда серумната концентрация на калий трябва да се контролира.

Тиазидните диуретици повишават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до развитие на хипомагнезиемия.

#### Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазидни диуретици може да доведе до нарушаване на глюкозния толеранс. Може да се налага корекция на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително и на инсулина. По време на лечение с тиазидни диуретици може да се манифестира латентен диабет. Наблюдавана е връзка на лечението с тиазидни диуретици с повишаване на концентрацията на холестерола и триглицеридите. При дозите, които се съдържат в Кандесартан НСТ Ауробиндо, са наблюдавани само минимални ефекти. Тиазидните диуретици предизвикват повишаване на концентрацията на пикочната киселина в серума и при предразположени пациенти могат да провокират развитието на подагра.

#### Фоточувствителност

Има съобщения за реакции на фоточувствителност по време на лечение с тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако се развие реакция на фоточувствителност, се препоръчва да се спре лечението. Ако възобновяването на лечението е крайно необходимо, се препоръчва кожните зони, изложени на слънчеви лъчи или на изкуствен UV -А радиация, да се защитават.

#### Общи

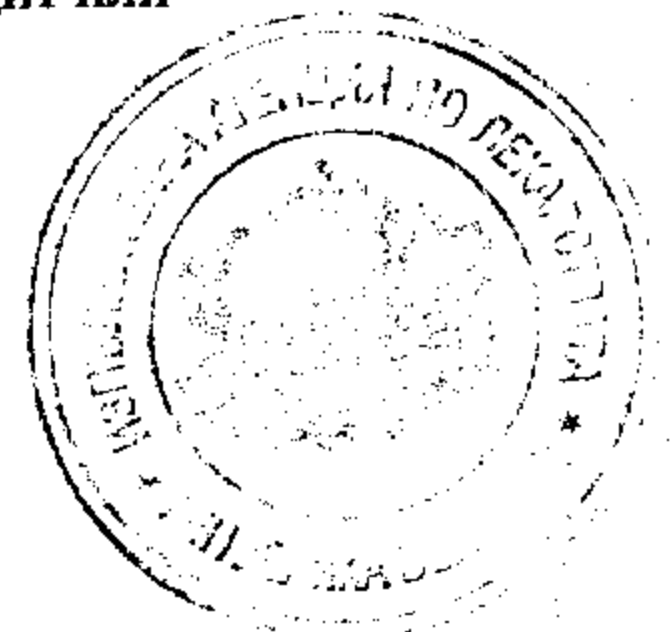
При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят главно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), има съобщения, че лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система, включително АПРБ, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или, рядко, остра бъбречна недостатъчност. Както при всички антихипертензивни средства, голямото понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или атеросклеротична мозъчно-съдова болест може да доведе до развитие на инфаркт на миокарда или инсулт. Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид могат да се развият както при пациенти с анамнеза за алергия или бронхиална астма, така и при пациенти без такава анамнеза, но при първите вероятността е по-голяма.

При употреба на тиазидни диуретици има съобщения за екзацербация или отключване на системен лупус еритематодес.

Антихипертензивният ефект на Кандесартан НСТ Ауробиндо може да се потенцира от други антихипертензивни средства.

Като помощно вещество този лекарствен продукт съдържа лактоза и пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, Lарр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### Бременност



Лечението с АПРБ не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с АПРБ не се смята за крайно необходимо, пациентките, които възнамеряват да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с доказана безопасност по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРБ трябва да се спре незабавно и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

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

Изследваните в клинични фармакокинетични проучвания вещества включват варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин. В тези проучвания не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Може да се очаква калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид да се потенцира от други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, производни на салициловата киселина, стероиди, АСТН).

Едновременното приложение на Кандесартан НСТ Ауробиндо с калий-съхраняващи диуретици, калиеви препарати или заместители на готварската сол, както и с други лекарствени продукти, които могат да повишат серумната концентрация на калий (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на калия в серума. При нужда серумната концентрация на калий трябва да се контролира (вж. точка 4.4).

Индуцираните от диуретици хипокалиемия и хипомагнезиемия предразполагат към развитие на потенциални кардиотоксични ефекти на дигиталисовите гликозиди и антиаритмичните препарати. Препоръчва се периодичен контрол на серумния калий, когато Кандесартан НСТ Ауробиндо се прилага с такива лекарствени продукти, както и със следните лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes:

- Антиаритмични препарати от клас Ia (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Антиаритмични препарати от клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин i.v.).

Има съобщения за обратимо повишаване на серумната концентрация на литий, както и прояви на токсичност, при едновременно приложение на литиеви препарати с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и хидрохлоротиазид. Има съобщения за подобен ефект и при прием с АПРБ. Приложението на кандесартан и хидрохлоротиазид с литиеви препарати не се препоръчва. Ако приложението на тази комбинация се окаже необходимо, се препоръчва внимателен контрол на серумната концентрация на лития.



При приложение на АПРБ едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3g/дневно) и неселективни НСПВС) може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект.

Както и при АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на АПРБ и НСПВС може да доведе до повишаване на риска за влошаване на бъбречната функция, включително и за развитие на бъбречна недостатъчност, както и за повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предварително нарушена бъбречна функция. Тази комбинация трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, и трябва да се има предвид контролирането на бъбречната функция след започване на съпътстваща терапия, както и периодично след това. Диуретичният, натрийуретичният и антихипертензивният ефекти на хидрохлоротиазид се подтискат от НСПВС.

Резорбцията на хидрохлоротиазид се подтиска от колестипол или колестирамин.

Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти (напр. тубокурарин).

Тиазидните диуретици могат да повишат серумната концентрация на калций поради понижаването на екскрецията му. Ако е необходимо да се предпише хранителна добавка съдържаща калций, или витамин D, трябва да се следи серумната концентрация на калций и дозата да се коригира според нея.

Възможно е тиазидите да потенцират хипергликемизиращия ефект на бета-блокери и на диазоксид.

Възможно е антихолинергичните средства (напр. атропин, билериден) да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез подтискане на стомашно-чревния мотилитет и забавяне на стомашното изпразване.

Възможно е тиазидните диуретици да повишат риска за развитие на нежелани реакции при прием на амантадин.

Възможно е тиазидните диуретици да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират миелосупресивния им ефект.

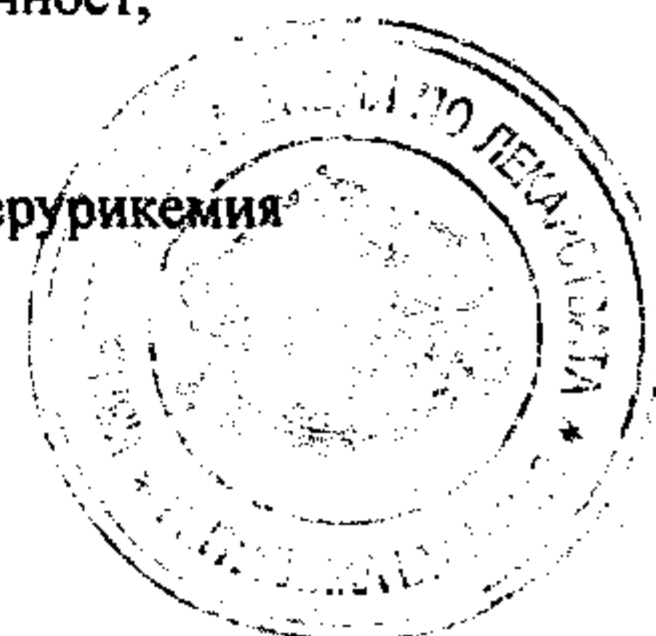
При едновременен прием с алкохол, барбитурати или анестетици може да се утежни ортостатичната хипотония.

Лечението с тиазиден диуретик може да влоши глюкозния толеранс. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително и на инсулина. Метформин трябва да се прилага с повишено внимание поради риска от развитие на лактоацидоза, индуцирана от евентуална бъбречна недостатъчност, свързана с приема на хидрохлоротиазид.

Хидрохлоротиазид може да предизвика отслабване на отговора към действието на пресорните амини (напр. адреналин), но не до степен на липса на пресорен ефект.

Хидрохлоротиазид може да повиши риска за развитие на остра бъбречна недостатъчност, особено при приложение на йодни контрастни вещества във високи дози.

Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от развитие на хиперурикемия и усложнения от типа на подагра.



Едновременното лечение с баклофен, амифостин, трициклични антидепресанти или невролептици може да доведе до потенциране на антихипертензивния ефект и индуциране на хипотония.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Ангиотензин II Рецепторни Антагонисти (AT2 рецепторни антагонисти):

Използването на АПРБ през първия триместър на бременността не се препоръчва (вж. точка 4.4). Използването на АПРБ през втория и третия триместър на бременността е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска за тератогенни ефекти след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; малко увеличаване на риска обаче не може да бъде изключено. Макар да липсват контролирани епидемиологични данни относно риска при АПРБ, възможно е да съществува сходен риск и при този клас лекарства. Освен ако продължаването на лечението с АПРБ не се смята за крайно необходимо, пациентките, които възнамеряват да забременеят, трябва да преминават на антихипертензивно лечение, който е с установен профил на безопасност при употреба при бременност. При установяване на безопасност лечението с АПРБ трябва да се и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че при хора експозицията на АПРБ през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност (влошена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция на АПРБ през втория и третия триместър на бременността се препоръчва ехографска оценка на бъбречната функция и черепните кости Новородени, чиито майки са приемали АПРБ, трябва да се следят стриктно за развитие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### Хидрохлоротиазид:

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

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид може да се очаква, че при приемът му през втория и третия триместър на бременността ще компрометира фето-плацентарната перфузия и може да окаже ефекти върху плода и новороденото като иктер, нарушения на водно-електролитния баланс и тромбцитопения.

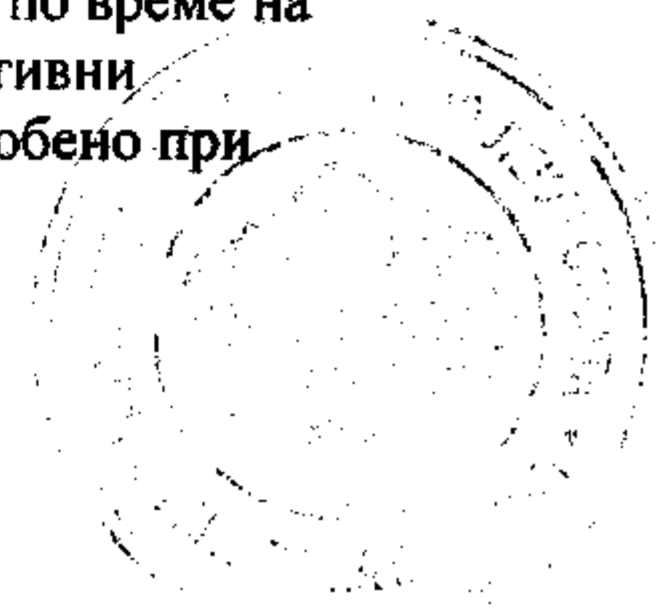
Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при отоци по време на бременност, гестационна хипертония или прееклампсия поради риска от понижен плазмен обем и плацентарна хипоерфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

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

##### Кърмене

Ангиотензин II Рецепторни антагонисти (AT2 рецепторни антагонисти):

Тъй като няма налична информация за употребата на Кандесартан НСТ Ауробиндо по време на кърмене, Кандесартан НСТ Ауробиндо не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лекарствени средства с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.



Хидрохлоротиазид:

При хора хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малко количество. Тиазидите във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза, могат да инхибират образуването на кърма. Използването на Кандесартан НСТ Ауробиндо по време на кърмене не се препоръчва.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се имат предвид редките случаи на замайване или отпадналост по време на лечението с Кандесартан НСТ Ауробиндо.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

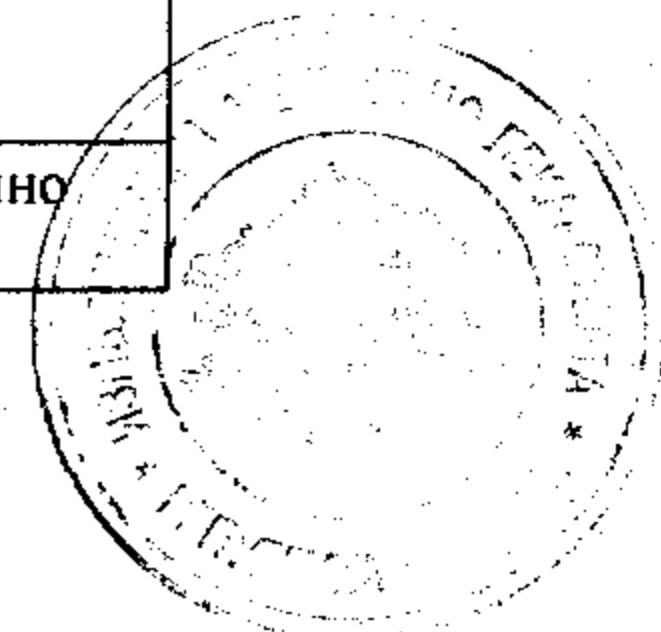
В контролираните клинични проучвания на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид нежеланите реакции са леки и преходни. Случаите на отпадане поради нежелани реакции са със сходна честота в групите на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (2,3-3,3%) и плацебо (2,7-4,3%).

В клиничните проучвания на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид нежеланите реакции са ограничен до такива, за които има по-ранни съобщения при кандесартан цилексетил и/или хидрохлоротиазид.

В дадената по-долу таблица са представени нежеланите реакции при прием на кандесартан цилексетил в клинични проучвания и от постмаркетинговия опит. В сборен анализ на данните от клиничните проучвания при пациенти с артериална хипертония нежеланите реакции към кандесартан цилексетил са дефинирани според честота на възникване при прием на кандесартан цилексетил, надвишаваща с поне 1 % честотата при прием на плацебо.

Честотите в таблиците в точка 4.8 са: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), много редки ( $< 1/10,000$ ), и с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторни инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване/световъртеж, Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишаване на чернодробните ензими, отклонения в чернодробната функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиедем, Обрив, уртикария, пруритус
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



Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
		предразположени пациенти(вж. точка 4.4)

В дадената по-долу таблица са представени нежеланите реакции при монотерапия с Хидрохлоротиазид, обикновено в доза 25 mg или по-висока.

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, Неутропения/агранулоцитоза, Тромбоцитопения, апластична анемия, костномозъчна супресия, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипергликемия, хиперурикемия, храненето електролитен дисбаланс, (включително хипонатриемия и хипокалиемия)
Психични нарушения	Редки	Нарушения на съня, депресия, безпокойство
Нарушения на нервната система	Чести	Прималяване, вертиго
	Редки	Парестезии
Нарушения на очите	Редки	Преходно замъглено виждане
	с неизвестна честота	Остра миопия, остра закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения	Редки	Аритмии
Съдови нарушения	Нечести	ортостатична хипотония
	Редки	Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Респираторен дистрес (включително пневмония и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Анорексия, загуба на апетит, стомашно дразнене, диария, констипация
	Редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Иктер (интрахепатален холестатичен иктер)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив, уртикария, реакции на фоточувствителност
	Редки	Токсична епидермална некролиза, реакции по типа на кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Глюкозурия
	Редки	Нарушена бъбречна функция и интерстициален нефрит

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Слабост
	Редки	Фебрилитет
Изследвания	Чести	Повишаване на стойностите на холестерола и триглицеридите
	Редки	Повишаване на стойностите на уреята и креатинина в серума

#### **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:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +35 928903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

##### **Симптоми**

Въз основа на фармакологични съображения, изглежда вероятно основните прояви на предозирането на кандесартан цилексетил да са симптоматично хипотония и замаяване. В отделните съобщения за предозиране (ДО 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на пациентите протича без усложнения.

Основната проява на предозирането на хидрохлоротиазид е острата загуба на течности и електролити. Могат да се наблюдават и симптоми като замаяване, хипотония, жажда, тахикардия, камерни аритмии, седация/нарушено съзнание и мускулни крампи.

##### **Лечение**

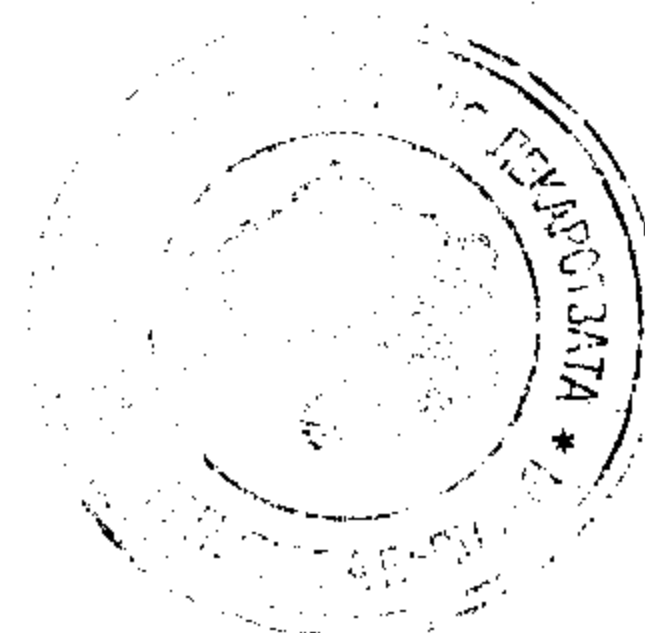
Липсва конкретна информация относно предозирането на Кандесартан НСТ Ауробиндо. Все пак, в случай на предозиране се предлага дадените по-долу мерки.

При показания трябва да се обмисли индуцирането на повръщане или стомашна промивка. Ако се развие изявена хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се наблюдават жизнените показатели. Пациентът следва да се постави по гръб, с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, плазменият обем трябва да се повиши чрез вливане на изотоничен разтвор на натриев хлорид. Трябва да се изследват серумните електролити и алкално-киселинното състояние и, при нужда, да се коригират. Ако изброените мерки не са достатъчни, може да се прилагат и симпатикомиметици.

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**



Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти + диуретици, АТС код: C09DA06.

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе роля в патофизиологията на хипертонията и други сърдечно-съдови нарушения. Той също така играе роля в патогенезата на органната хипертрофия и терминалното органно увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране на освобождаването на алдостерон, регулация на електролитната и водната хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж, се медираат чрез рецептора от тип 1 (AT<sub>1</sub>).

Кандесартан цилексетил е предлекарство, което бързо се превръща в активното вещество - кандесартан, чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в стомашно-чревния тракт. Кандесартан е АПРБ, селективен по отношение на AT<sub>1</sub> рецепторите, който се свързва здраво и се отделя бавно от рецептора. Той няма миметична активност.

Кандесартан не повлиява АСЕ или други ензимни системи, които обикновено са свързани с използването на АСЕ инхибитори. Понеже не оказват ефект върху разграждането на кинините, нито върху метаболизма на други съединения - като субстанция Р, е малко вероятно да се очаква АПРБ да се свързват с кашлица. В контролираните клинични проучвания, сравняващи кандесартан цилексетил с АСЕ инхибитори, честотата на развитие на кашлица при пациентите, приемащи кандесартан цилексетил, е по-ниска. Кандесартан не се свързва към или блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които да е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът спрямо AT<sub>1</sub> рецепторите води до дозозависимо повишаване на плазмената концентрация на ренин, ангиотензин I и ангиотензин II, и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон.

Ефектите на кандесартан цилексетил в доза 8-16 mg (средна доза 12 mg) еднократно дневно върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са изследвани в рандомизирано клинично проучване, включващо 4 937 пациенти в старческа възраст (70-89 години, 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерено тежка хипертония, проследявани в продължение на средно 3,7 години (Проучване върху познавателната способност и прогноза при пациентите в старческа възраст (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)). Пациентите са приемали кандесартан или плацебо, като при нужда е добавяно и друго антихипертензивно лечение. Артериалното налягане показва понижаване от 166/90 на 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 на 149/82 mmHg в групата на плацебо. По отношение на първичната крайна точка – значими сърдечно-съдови инциденти (сърдечно-съдова смъртност, нелетален инсулт и нелетален инфаркт на миокарда), няма статистически значима разлика. В групата на кандесартан инцидентите са 26,7 на 1000 пациентогодини, а в контролната група – 30,0 на 1000 пациентогодини (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, p=0,19).

Хидрохлоротиазид инхибира активната реабсорбция на натрий, главно в дисталните тубули, и стимулира екскрецията на натрий, хлор и вода. Бъбречната екскреция на калий и магнезий се повишава дозозависимо, докато реабсорбцията на калций се повишава. Хидрохлоротиазид понижава плазмения обем и обема на извънклетъчната течност и понижава минутния обем на сърцето и артериалното налягане. При дългосрочно лечение пониженото периферно съпротивление допринася за понижаването на артериалното налягане.

Големи клинични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

Кандесартан и хидрохлоротиазид имат адитивен антихипертензивен ефект.

При пациенти с артериална хипертония приемът на Кандесартан НСТ Ауробиндо води до дозозависимо и продължително понижаване на артериалното налягане без рефлекторно



повишаване на сърдечната честота. Няма данни за сериозен или прекомерен хипотензивен ефект на първата доза или ребаунд ефект след спиране на лечението. След прилагане на еднократна доза Кандесартан НСТ Ауробиндо като цяло антихипертензивният ефект започва да се развива в рамките на 2 часа. С продължаване на лечението основната част от ефекта се постига в рамките на 4 седмици, като в хода на дългосрочно лечение се задържа. Кандесартан НСТ Ауробиндо еднократно дневно осигурява ефективно и равномерно понижаване на артериалното налягане за период от 24 часа, с малка разлика между ефекта при максималната и при най-ниската концентрация в рамките на интервала на прилагане. В двойно-сляпо рандомизирано проучване Кандесартан НСТ Ауробиндо 16 mg/12,5 mg еднократно дневно показва понижаване на артериалното налягане в значимо по-голяма степен и постигане на контрол при значимо повече пациенти, отколкото комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид 50 mg/12,5 mg еднократно дневно.

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

В две клинични проучвания (рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, с успоредни групи), включващи съответно 275 и 1 524 рандомизирани пациенти, приемът на комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид в дози 32 mg/12,5 mg и 32 mg/25 mg води до понижаване на артериалното налягане съответно с 22/15 mmHg и 21/14 mmHg, като показва значимо по-висока ефикасност от тази на съответните монокомпоненти.

В рандомизирано, двойно-сляпо, клинично проучване с успоредни групи, включващо 1 975 рандомизирани пациенти на 32 mg кандесартан цилексетил дневно, при които не е постигнат оптимален контрол, добавянето на 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид води до допълнително понижаване на артериалното налягане. Комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 32 mg/25 mg показва значимо по-висока ефикасност от комбинацията 32 mg/12,5 mg, като общото средно понижаване на артериалното налягане е съответно 16/10 mmHg и 13/9 mmHg.

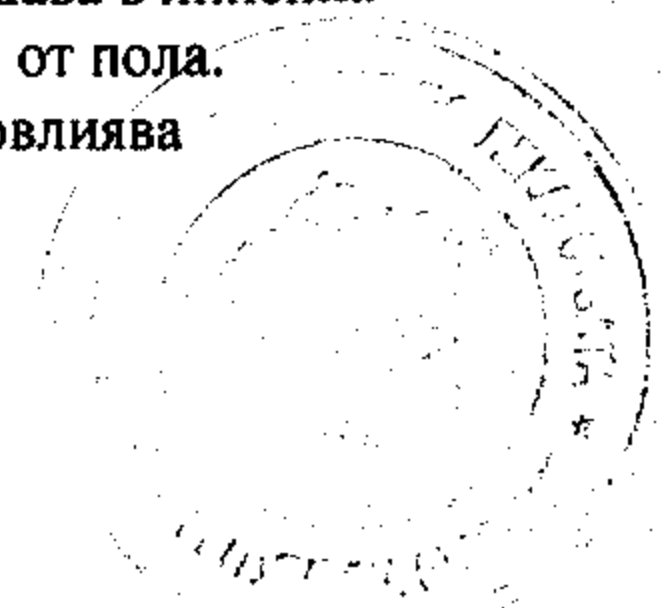
Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид показва сходна ефективност при пациентите без значение от възрастта и пола. Към момента липсват данни за употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с бъбречно заболяване/нефропатия, намалена левокамерна функция/застойна сърдечна недостатъчност и след инфаркт на миокарда.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на нито един от двата лекарствени продукта.

### Резорбция и разпределение

След перорален прием кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. След прием на перорален разтвор на кандесартан цилексетил, абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40%. Относителната бионаличност на таблетната форма на кандесартан цилексетил, сравнена със същия перорален разтвор, е приблизително 34% с минимална вариабилност. Средната пикова плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) се постига 3-4 часа след приема на таблетката. С повишаване на дозата в рамките на терапевтичния дозов диапазон, серумната концентрация на кандесартан се повишава в линейна зависимост. Не е наблюдавана зависимост на фармакокинетиката на кандесартан от пола. Площта под кривата серумна 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.

#### Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се резорбира бързо в гастроинтестиналния тракт, като абсолютната му бионаличност е приблизително 70%. Едновременният прием на храна повишава резорбцията му с приблизително 15%. При пациенти със сърдечна недостатъчност и явно изразени отоци бионаличността му може да намалее.

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

#### Биотрансформация и елиминиране

##### Кандесартан цилексетил

Кандесартан се елиминира главно непроменен с урината и жлъчката, като в малка степен се елиминира чрез метаболизирание в черния дроб (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействия не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Изхождайки от данни *in vitro*, *in vivo* не може да се очакват взаимодействия с лекарствени продукти, чийто метаболизъм зависи от цитохром P450 изоензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният полуживот ( $t_{1/2}$ ) на кандесартан е приблизително 9 часа. След многократно прилагане не кумулира. Полуживотът на кандесартан остава непроменен (приблизително 9 часа) при прилагане в комбинация с хидрохлоротиазид. При многократно прилагане на комбинацията не се наблюдава допълнително кумулиране на кандесартан в сравнение с монотерапията.

Общият плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, като бъбречният клирънс е около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминиране на кандесартан се осъществява чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. След перорален прием на маркиран с <sup>14</sup>C кандесартан цилексетил, приблизително 26% от приетата доза се екскретира в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, а в изпражненията се откриват приблизително 56% от приетата доза като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

#### Хидрохлоротиазид

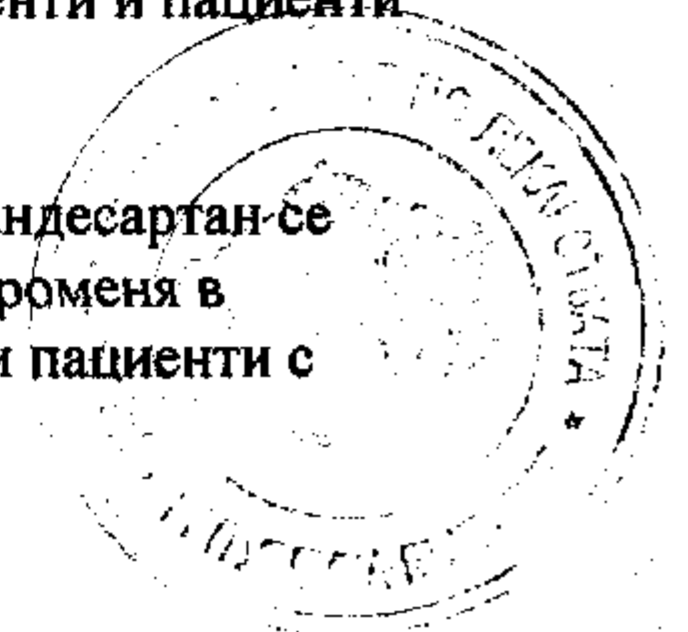
Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти напълно непроменен чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Терминалният  $t_{1/2}$  на хидрохлоротиазид е приблизително 8 часа. Приблизително 70% от приетата перорална доза се елиминира с урината в рамките на 48 часа. Полуживотът на хидрохлоротиазид остава непроменен (приблизително 8 часа) при прилагане в комбинация с кандесартан цилексетил. При многократно прилагане на комбинацията не се наблюдава допълнително кумулиране на хидрохлоротиазид в сравнение с монотерапията.

#### Фармакокинетика в специални популации

##### Кандесартан цилексетил

В сравнение с млади индивиди, при такива в старческа възраст (над 65 години)  $C_{max}$  и AUC на кандесартан се увеличават съответно с приблизително 50% и 80%. След прием на определена доза кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид обаче, повлияването на артериалното налягане, както и честотата на нежеланите реакции, са сходни при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане  $C_{max}$  и AUC на кандесартан се увеличават съответно с приблизително 50% и 70%, но терминалният  $t_{1/2}$  не се променя в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с



тежко бъбречно увреждане са съответно приблизително 50% и 110%. При пациенти с тежко бъбречно увреждане терминалният  $t_{1/2}$  на кандесартан цилексетил приблизително се удвоява. Фармакокинетиката при пациенти на хемодиализа е сходна с тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

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

Хидрохлоротиазид

При пациенти с бъбречно увреждане терминалният полуживот на хидрохлоротиазид е удължен.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

По отношение на комбинацията не са установени качествено нови токсикологични находки в сравнение с наблюдаваните за всеки от компонентите. В предклиничните проучвания за безопасност самият кандесартан във високи дози оказва ефекти върху бъбреците и параметрите на червения кръвен ред при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква понижаване на параметрите на червения кръвен ред (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Индуцираните от кандесартан ефекти върху бъбреците (като регенерация, дилатация и базофилия на тубулите; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) може да са следствие от хипотензивния му ефект, водещ до промяна на бъбречната перфузия. Добавянето на хидрохлоротиазид потенцира нефротоксичността на кандесартан. Освен това кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломеруларните клетки. Смята се, че тези промени се дължат на фармакологичното действие на кандесартан и клиничното им значение е слабо.

При прием на кандесартан в напреднала бременност са наблюдавани прояви на фетотоксичност. Добавянето на хидрохлоротиазид не променя значително резултата от проучванията за фетотоксичност и токсичност за развитието при плъхове, мишки или зайци (вж. точка 4.6).

В много високи концентрации/дозы както кандесартан, така и хидрохлоротиазид показват генотоксичност. Данните от *in vitro* и *in vivo* изследванията за генотоксичност показват, че в условията на клинична употреба е малко вероятно кандесартан и хидрохлоротиазид да проявят мутагенна или кластогенна активност.

Няма данни която и да е от двете съставки да е канцерогенна.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза

Кармелоза калций

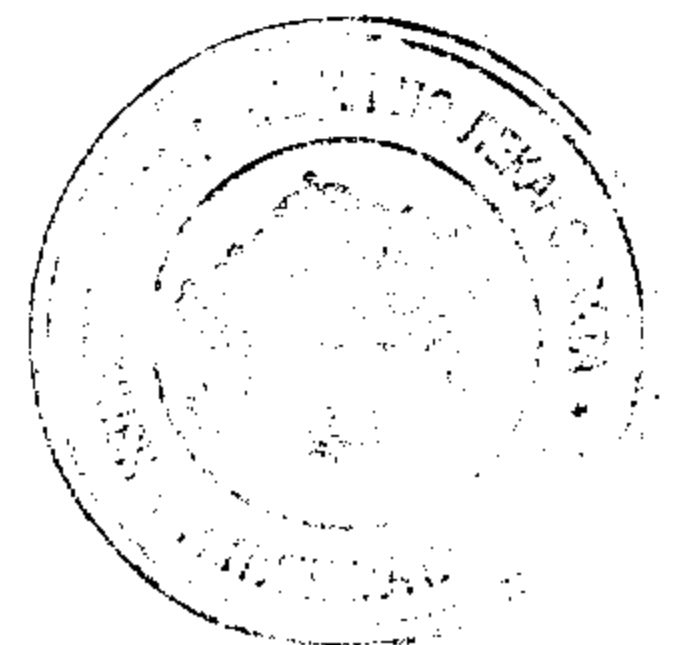
Магнезиев алуминометасиликат (тип IA) (съдържа алуминиев оксид, магнезиев оксид и силицев диоксид)

Железен оксид, червен (E 172) (За 16 mg/12.5 mg и 32 mg/25 mg)

Железен оксид, жълт (E 172) (За 16 mg/12.5 mg, 32 mg/12.5 mg и 32 mg/25 mg)

Магнезиев стеарат (E 572)

Макрогол



## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Кандесартан НСТ Ауробиндо таблетки са налични в прозрачни блистери от PVC/PVDC-алуминиево фолио и HDPE бутилки с полипропиленова капачка.

Блистерни опаковки: 14, 28, 30, 56, 98, 100 и 300 таблетки

HDPE бутилки: 30 и 500 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Aurobindo Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront  
Floriana FRN 1913  
Малта

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Кандесартан НСТ Ауробиндо 8 mg/12,5 mg таблетки- Регистрационен №:  
Кандесартан НСТ Ауробиндо 16 mg/12,5 mg таблетки- Регистрационен №:  
Кандесартан НСТ Ауробиндо 32 mg/12,5 mg таблетки- Регистрационен №:  
Кандесартан НСТ Ауробиндо 32 mg/25 mg таблетки- Регистрационен №:

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

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

