

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
Към Рег. № 20 120388  
Разрешение № 11/19090, 03. 08. 2012  
Одобрение № 1

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кардесарт 8 mg таблетки

Cardesart 8 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8mg кандесартан цилексетил.

Помощно вещество: всяка таблетка от 8 mg съдържа лактоза монохидрат 54,8 mg

За пълния списък на помощните вещества, виж т.6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Кардесарт е показан за:

- 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 артериална хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза на Кардесарт е 8 mg еднократно 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 еднократно дневно и до максимална доза 32 mg еднократно дневно. Терапията трябва да се коригира в зависимост от повлияването на артериалното налягане. Кардесарт може да се прилага също и с други антихипертензивни средства. Има данни, че добавянето на хидрохлоротиазид дава адитивен антихипертензивен ефект при различни дози Кардесарт.

#### *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 ( $Cl_{cr} < 15$  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 еднократно дневно. Дозата може да се коригира в зависимост от отговора. При пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза Кардесарт е противопоказан (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### *Чернокожи пациенти*

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

#### Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчителна начална доза на Кардесарт е 4 mg еднократно дневно. Възходящото титриране до таргетната доза от 32 mg еднократно дневно (максимална доза) или до максимално поносимата 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 креатинина и калия в серума. Кардесарт може да се прилага с други средства за лечение на сърдечна недостатъчност, включително ACE инхибитори, бета-блокери, диуретици или сърдечни гликозиди, както и с комбинации от тези лекарствени продукти. Комбинацията от ACE инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (напр. спиронолактон) и Кардесарт не се препоръчва и следва 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, с бъбречно увреждане или с леко или умерено тежко чернодробно увреждане не е необходима корекция на началната доза.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Кардесарт за 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

Кардесарт трябва да се приема еднократно дневно с или без храна. Бионаличността на Кардесарт 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 лечение с други средства, които инхибират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, и при лечение с Кардесарт при чувствителни пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция.

Когато Кардесарт се използва при пациенти с артериална хипертония и бъбречно увреждане, се препоръчва периодично мониториране на нивата на серумния калий и серумния креатинин. Опитът с пациенти с много тежка или терминална бъбречна недостатъчност ( $Cl_{cr} < 15 \text{ ml/min}$ ) е ограничен. При тези пациенти дозата на Кардесарт трябва да се титрира внимателно, със стриктен контрол 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 Кардесарт се препоръчва мониториране на серумния креатинин и серумния калий. В клиничните проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност не са включвани пациенти със серумен креатинин над  $265 \mu\text{mol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

##### Комбинирана терапия 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 Кардесарт в комбинация с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.8). Пациентите на подобно лечение трябва да се мониторират редовно и внимателно.

##### Хемодиализа

По време на диализа артериалното налягане може да е особено чувствително към АТ<sub>1</sub>-рецепторна блокада в резултат на понижаването на плазмения обем и активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Следователно при пациенти на хемодиализа Кардесарт трябва да се титрира много внимателно, при стриктно мониториране на артериалното налягане.

##### Стеноза на бъбречната артерия

Лекарствените продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително и 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 Кардесарт при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация.

##### Хипотония

По време на лечението на пациенти със сърдечна недостатъчност с Кардесарт може да се развие хипотония. Такава може да се развие и при пациенти с хипертония, но с втресъдово обемно изчерпване – като например пациентите на лечение с диуретици във високи дози. При започване на лечението трябва да се подхожда с повишено внимание, като трябва да се ~~направи~~ опит за корекция на хиповолемията.

##### Анестезия и операции

При лекувани с антагонисти на ангиотензин II пациенти по време на анестезия и операция може да се развие хипотония поради блокада 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 приложение на други вазодилататори, при пациенти, страдащи от хемодинамично значима аортна или митрална стеноза или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, се препоръчва да се подхожда със специално 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 Кардесарт в тази популация.

#### Хиперкалиемия

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

При лекуваните с Кардесарт пациенти със сърдечна недостатъчност може да се развие хиперкалиемия. Препоръчва се периодично мониториране на серумния калий. Комбинацията от АСЕ инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (напр. спиронолактон) и Кардесарт не се препоръчва и може да се има предвид само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове.

#### 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), лечението с други лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, азотемия, олигурия и, рядко, остра бъбречна недостатъчност. Вероятността за развитие на подобен ефект 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 или по други показания.

Кардесарт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания 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/левоногестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия с тези лекарствени препарати.

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 мониториране на серумния калий (вж. точка 4.4).

При едновременно приложение на литий с ACE инхибитори има съобщения за обратимо повишаване на серумната концентрация на лития и токсичността му. Сходен ефект може да се развие и при приложение с АПРА. Приложението на кандесартан с литий не се препоръчва. Ако комбинацията се окаже необходима, се препоръчва стриктно мониториране на серумната концентрация на лития.

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

Както и при приложение на ACE инхибитори, едновременното приложение на АПРА и NSAID може да доведе до повишаване на риска за влошаване на бъбречната функция, включително и за развитие на остра бъбречна недостатъчност, и за повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестваща лоша 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 мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващото лечение, както и периодично след това.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

Не се препоръчва приемът 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 ACE инхибитор през първия триместър на бременността, не са еднозначни; все пак 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 експозицията 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 експозиция 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

Понеже липсва информация, касаеща употребата на Кардесарт по време на кърмене, приложението на Кардесарт 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. Все пак трябва да се вземе под внимание, че понякога, по време на лечението с Кардесарт, е възможна поява на замаяност или отпадналост.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Лечение на артериална 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. Спирането на лечението поради развитие на нежелани реакции е сходно за кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%).

В сборния анализ на данните от клиничните проучвания при пациенти с артериална хипертония нежеланите реакции при кандесартан цилексетил се дефинират въз основа на честота на нежелани събития при прием на кандесартан цилексетил, по-висока с поне 1% от наблюдаваната при прием на плацебо. По тази дефиниция най-често съобщаваните нежелани реакции са замайване/вертиго, главоболие и инфекции на дихателните пътища.

В дадената по-долу таблица 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

| Системо-органен клас                   | Честота     | Нежелана реакция   |
|--|-------------|--|
| 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       | Замайване/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 Кардесарт няма клинично значими ефекти 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 Кардесарт обикновено не е необходимо рутинно мониториране на лабораторните показатели. При пациенти с бъбречно увреждане, обаче, се препоръчва периодично мониториране на стойностите на калий и креатинин в серума.

#### *Лечение на сърдечна недостатъчност*

Профилът на нежеланите реакции на Кардесарт при пациенти със сърдечна недостатъчност е в съответствие с фармакологията на лекарството и здравословното състояние на пациентите. В клиничната програма CHARM, сравняваща Кардесарт 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, в частност ACE инхибитор и/или спиронолактон.

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

| <b>Системо-органен клас</b>                                     | <b>Честота</b> | <b>Нежелана реакция</b>   |
|---|----------------|---|
| 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    | Замайване, 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*

Хиперкалиемия и бъбречно увреждане се развиват често при пациентите, лекувани с Кардесарт по показание „сърдечна недостатъчност“. Препоръчва се периодично мониториране на креатинина и калия в серума (вж. точка 4.4).

## **4.9 Предозиране**

### *Симптоми*

На базата на фармакологични съображения, основната проява на предозиране е вероятно да бъде симптоматична хипотония или замаяване. В единичните съобщения за случаи на предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на пациентите е било гладко.

### *Поведение*

Ако се развие симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се следят жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в положение по гръб с повдигнати долни крайници. Ако това не е достатъчно, плазменият обем трябва да се повиши чрез вливания – например на изотоничен разтвор натриев хлорид. 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 също така играе роля и в патогенезата на терминалната органна хипертрофия и увреда. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконстрикция, стимулация на алдостероновата секреция, регулация на водно-солевата хомеостаза и стимулация на клетъчния растеж, се медираат чрез рецептора от I тип (AT<sub>1</sub>).

Кандесартан цилексетил е предлекарство, подходящо за перорална употреба. Той се превръща бързо в активното вещество кандесартан, чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в гастроинтестиналния тракт. Кандесартан е АПРА, селективен спрямо AT<sub>1</sub> рецепторите, който се свързва здраво и бавно се освобождава 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 развитие 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 (AT<sub>1</sub>) 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 предизвиква дозозависима продължителна редукция на артериалното налягане. Антихипертензивният ефект се дължи на пониженото системно периферно съпротивление без рефлекторно 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 приложение на еднократна доза кандесартан цилексетил началото на антихипертензивния ефект настъпва обикновено в рамките на 2 часа. При продължително лечение основният дял 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 еднократно дневно, осигурява ефективно и равномерно 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 са изследвани 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 еднократно дневно и с 10,0/8,7 mmHg при прием на лосартан калий 100 mg еднократно дневно (разлика в редукцията на артериалното налягане 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Когато кандесартан цилексетил се използва заедно с хидрохлоротиазид, ефектът върху понижаването на артериалното налягане е адитивен. 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 ефект при чернокожи пациенти (които обичайно са ниско ренинова популация), отколкото при нечернокожи пациенти. Същото важи и за кандесартан. В открито проучване на клиничния опит при 5 156 пациенти с диастолична хипертония, редукцията на артериалното налягане при лечение с кандесартан е сигнификантно по-слабо изразена при чернокожи, отколкото при нечернокожи пациенти (14,4/10,3 mmHg срещу 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%). Към момента няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресията към диабетна нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) еднократно 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, нефатален инсулт и нефатален инфаркт на миокарда), няма статистически значима разлика. В групата на кандесартан събитията са 26,7 на 1000 пациентогодини срещу 30,0 събития на 1000 пациентогодини 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) 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 ACE инхибитор поради непоносимост (главно поради кашлица, 72%), CHARМ-Added ( $n=2\ 548$ ) при пациенти с LVEF  $\leq 40\%$ , които са лекувани с ACE 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 еднократно дневно до 32 mg еднократно 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 за 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 релативния риск 23%. Тази крайна точка се установява 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 установява 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), данните говорят за благоприятните ефекти на кандесартан. Лечението с кандесартан цилексетил води до подобрене 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 за кандесартан в сравнение с плацебо, HR 0,85 (95% CI: 0,75 до 0,96,  $p=0,011$ ). Това съответства на релативна 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,  $p=0,02$ ). 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 подобрене по отношение на функционалния клас по NYHA ( $p=0,020$ ).

В SHARM-Preserved не се постига 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. Обаче, 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 без значение от възрастта, пола и съпътстващото лечение. Кандесартан е ефективен и при пациенти, приемащи едновременно бета-блокери и АСЕ инхибитори, като благоприятният ефект се постига без значение дали пациентите приемат АСЕ 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

### 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%. В сравнение със същия перорален разтвор, относителната бионаличност на таблетките е приблизително 34% с минимална 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 чернодробна трансформация (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* да настъпи взаимодействие с лекарства, чието метаболизиране зависи от изоензимите на цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6.



СУР2Е1 или СУР3А4. Терминалният полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. При многократен прием не кумулира.

Тоталният плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, при бъбречен клирънс около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминиране на кандесартан се осъществява както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция. След перорален прием на маркиран с <sup>14</sup>C 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 в 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%. Обаче, след приложена доза Кардесарт 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 терминалният  $t_{1/2}$  приблизително се удвоява. AUC на кандесартан при пациенти на хемодиализа е сходна с тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

В две клинични проучвания, като и в двете са включени 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. В допълнение, 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 фетална токсичност (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**

Хидроскипропилцелулоза  
Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Диетиленгликолов моноетилетер  
Магнезиев стеарат  
Железен оксид червен

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30 °С.

### **6.5 Данни за опаковката**

Всеки PVC/Al блистер съдържа 10 таблетки.

Всяка кутия съдържа 30 таблетки.

### **6.6 Инструкция за приложение и съхранение**

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

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

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
бул. ”Г.М.Димитров” №1  
гр. София 1172, България  
тел.: +359 2 962 54 54  
факс: +359 2 9603 703  
e-mail: tchaika@tchaikapharma.com

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА РЕГИСТРАЦИЯ/ ПРЕРИГИСТРАЦИЯ**

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

Юли 2012 г

