

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Atacand 8 mg and 16 mg tablets.
Атаканд 8 mg и 16 mg таблетки.

| | |
|---|-----------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешение за употреба № 11-15681-2 | 29.12.08 |
| 2009/19.12.2008 | <i>M. M. M.</i> |

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg или 16 mg candesartan cilexetil (кандесартан цилексетил).

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Atacand 8 mg представляват кръгли (диаметър 7 mm) светло розови таблетки с делителна черта и обозначение A/CG от едната страна и 008 от другата страна.

Atacand 16 mg представляват кръгли (диаметър 7 mm) розови таблетки с делителна черта и обозначение A/CH от едната страна и 016 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

Лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност и увредена систолна функция на лявата камера (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$) като допълнение към лечението с ACE инхибитори или когато ACE инхибиторите не се понасят (виж раздел 5.1 Фармакодинамични свойства).

4.2 Дозировка и начин на приложение**Дозировка при хипертония**

Препоръчваната начална доза и обичайната поддържаща доза е 8 mg веднъж дневно. Дозата може да се увеличи до 16 mg веднъж дневно. Ако артериалното



налягане не се контролира достатъчно след 4 седмици на лечение с 16 mg веднъж дневно, дозата може още да се увеличи до максимално 32 mg веднъж дневно (виж раздел 5.1 Фармакодинамични свойства). Ако с тази доза не се постигне контрол на артериалното налягане, трябва да се помисли за алтернативна стратегия на лечение.

Лечението трябва да се коригира в зависимост от отговора на артериалното налягане. Максималният антихипертензивен ефект се постига 4 седмици след началото на лечението.

Приложение при пациенти в напреднала възраст

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

Приложение при пациенти с намален вътресъдов обем

При пациенти с риск от хипотония, като болни с вероятност за намален обем, може да се има предвид приложение на начална доза от 4 mg (виж също и раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Приложение при увредена бъбречна функция

Началната доза при пациенти с бъбречно увреждане, включително болни на хемодиализа, е 4 mg. Дозата трябва да се увеличава постепенно според отговора. Опитът с пациенти с много тежко или терминално бъбречно увреждане ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$) е ограничен. Виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

Приложение при увредена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва доза от 2 mg веднъж дневно. Дозата може да се коригира според отговора. Няма опит с пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Комбинирано лечение



Доказано е, че добавянето на диуретик от тиазиден тип като хидрохлоротиазид има адитивен антихипертензивен ефект с Atacand.

Приложение при чернокожи пациенти

Антихипертензивният ефект на candesartan е по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи болни. Поради това, повишаването на дозата на Atacand и комбинираната терапия може да са необходими по-често за контрол на артериалното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи болни (виж раздел 5.1 Фармакодинамични свойства).

Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчвана начална доза на Atacand е 4 mg веднъж дневно. Повишаването на дозата до таргетната доза от 32 mg веднъж дневно или до най-високата поносима доза се извършва чрез удвояване на дозата на интервали от най-малко 2 седмици (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Специални популации болни

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

Комбинирана терапия

Atacand може да се прилага с други видове лечение на сърдечна недостатъчност, включително ACE-инхибитори, бета-блокери, диуретици и дигиталис или с комбинация от тези лекарствени продукти (виж също раздели 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 5.1 Фармакодинамични свойства).

Приложение

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

Приложение при деца и юноши



Безопасността и ефективността на Atacand при деца и юноши (под 18 години) не са установени.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към candesartan cilexetil или към някое от помощните вещества.

Бременност и кърмене (виж раздел 4.6. Бременност и кърмене).

Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Както при други лекарства, които инхибират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да се очакват промени в бъбречната функция при чувствителни пациенти, лекувани с Atacand.

Когато Atacand се прилага при хипертензивни пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на серумния калий и нивата на креатинина. Има ограничен опит при болни с много тежко или терминално бъбречно увреждане ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). При тези пациенти дозата на Atacand трябва внимателно да се повишава при щателно следене на артериалното налягане.

Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодично изследване на бъбречната функция, особено при пациенти в напреднала възраст на 75 години и по-възрастни, и при болни с увредена бъбречна функция. По време на повишаването на дозата на Atacand, се препоръчва мониториране на серумния креатинин и калия. Клиничните изпитвания при сърдечна недостатъчност не са включвали болни със серумен креатинин $> 265 \mu\text{mol/L}$ ($> 3 \text{ mg/dL}$).

Комбинирана терапия с АСЕ-инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани събития, особено нарушение на бъбречната функция и хиперкалиемия, може да се увеличи, когато candesartan се прилага в



комбинация с АСЕ-инхибитор (виж раздел 4.8 Нежелани ефекти). Пациенти на такова лечение трябва да се мониторират редовно и внимателно.

Хемодиализа

По време на диализа артериалното налягане може да бъде особено чувствително към блокада на АТ1-рецепторите, поради намален плазмен обем и активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това, дозата на Atacand трябва да се повишава внимателно, като се проследява щателно артериалното налягане на пациентите на хемодиализа.

Стеноза на бъбречната артерия

Други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, напр. инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), може да повишат кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един бъбрек. Подобен ефект може да се очаква при антагонистите на ангиотензин II рецепторите.

Бъбречна трансплантация

Няма опит по отношение на приложението на Atacand при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация.

Хипотония

По време на лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност с Atacand може да възникне хипотония. Както е описано при другите средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, тя може да се появи също и при хипертензивни пациенти с намаление на вътресъдовия обем, както и при болни, получаващи високи дози диуретици. Трябва да се внимава, когато се започва лечението и трябва да се направи опит за коригиране на хиповолемията.

Анестезия и оперативно лечение

По време на анестезия и оперативна намеса на пациенти, лекувани с антагонисти на ангиотензин II, може да възникне хипотония поради блокада на



системата ренин-ангиотензин. Много рядко, хипотонията може да бъде тежка, като може да се наложи приложението на интравенозни течности и/или вазопресори.

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофна кардиомиопатия)

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от стеноза на аортната и митралната клапа с хемодинамично значение или обструктивна хипертрофна кардиомиопатия.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено няма да се повлияят от лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това приложението на Atacand не се препоръчва.

Хиперкалиемия

Въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на Atacand с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които може да повишат нивата на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий при хипертензивни пациенти.

При болни със сърдечна недостатъчност, лекувани с Atacand, може да възникне хиперкалиемия. По време на лечение с Atacand на пациенти със сърдечна недостатъчност се препоръчва периодическо проследяване на серумния калий, особено когато се приема едновременно с ACE-инхибитори и калий-съхраняващи диуретици като spironolactone.

Общи

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. при болни 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. Вероятността от появата на подобни ефекти не може да се изключи при лечение с антагонисти на рецепторите на ангиотензин II. Както при всяко друго антихипертензивно средство, прекомерното намаление на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично мозъчно-съдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Пациенти с редки наследствени нарушения като непоносимост към галактоза, лактазна недостатъчност на Lapp или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Не са открити лекарствени взаимодействия от клинично значение.

Съединенията, които са били изследвани при клиничните фармакокинетични проучвания, включват хидрохлортиазид, варфарин, дигоксин, орални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл.

Candesartan се елиминира само в малка степен чрез чернодробен метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания на взаимодействията не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4, но ефектът върху другите изоензими на цитохром P450 понастоящем е неизвестен.

Антихипертензивният ефект на candesartan може да се засили от други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства, независимо дали са предписани като антихипертензивни средства или с други показания.

Въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които може да



повишат нивата на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий.

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации и токсичността на лития по време на едновременно приложение на литий с ACE инхибитори. Подобен ефект може да възникне при приложение на антагонисти на рецепторите на ангиотензин II и при едновременна употреба се препоръчва внимателно мониториране на серумните нива на лития.

Както при другите антихипертензивни средства, антихипертензивният ефект на candesartan може да се намали при приложение на НСПВС като индометацин.

Бионаличността на candesartan не се повлиява от храна.

4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Има много ограничени данни от приложението на Atacand при бременни жени. Тези данни са недостатъчни, за да се направи заключение относно потенциалния риск за плода при употреба през първото тримесечие. При хора, феталната бъбречна перфузия, която зависи от развитието на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, започва през второто тримесечие. Поради това рискът за плода се увеличава, ако Atacand се прилага през второто или третото тримесечие на бременността. Когато се употребяват по време на бременност през второто и третото тримесечие, лекарствените продукти, които действат директно върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да предизвикат фетално и неонатално увреждане (хипотония, бъбречна дисфункция, олигурия и/или анурия, олигохидрамнион, хипоплазия на черепа, интраутеринно забавяне на растежа) и смърт. Описани са също и случаи на хипоплазия на белите дробове, лицеви малформации и контрактури на крайниците.



Изследванията върху животни с candesartan cilexetil са показали късни фетални и неонатални бъбречни увреждания. Счита се, че механизмът е фармакологично медиран посредством ефектите на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Въз основа на горната информация, Atacand не трябва да се използва по време на бременност. Ако по време на лечението се открие бременност, лечението с Atacand трябва да се преустанови (виж раздел 4.3 Противопоказания).

Употреба по време на кърмене

Не е известно дали candesartan се екскретира в човешката кърма. Candesartan обаче се екскретира в млякото на кърмещи плъхове. Поради възможността от нежелани ефекти върху кърмачето, Atacand не трябва да се прилага по време на кърмене (виж раздел 4.3 Противопоказания).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефекта на candesartan върху способността да се шофира и да се работи с машини, но въз основа на фармакодинамичните му свойства е малко вероятно той да повлияе тази способност. Когато се шофират моторни превозни средства или се работи с машини, трябва да се има предвид, че по време на лечение може да възникнат замайване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечение на хипертония

По време на контролирани клинични изпитвания нежеланите събития са били леки и преходни, съвместими с плацебо. Общата честота на нежеланите събития не показва връзка с дозата или възрастта. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е била подобна в групата с candesartan cilexetil (3.1%) и плацебо (3.2%).



При един обобщен анализ на данни от клинични изпитвания следните чести (>1/100) нежелани реакции с candesartan cilexetil са били съобщени с честота най-малко с 1% по-висока от наблюдаваната при плацебо:

Нарушения на нервната система:

Замайване/вертиго, главоболие.

Инфекции и опаразитяване:

Респираторна инфекция.

Лабораторни изследвания

По принцип, не е открито клинически значимо повлияване на рутинните лабораторни показатели от Atacand. Както при другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавано е слабо понижение на хемоглобина. Отбелязано е повишение на креатинина, уреята или калия и намаление на натрия. Съобщава се за повишение на S-ALAT (S-GPT) като нежелано събитие малко по-често при приложение на Atacand, отколкото на плацебо (1.3% срещу 0.5%). Не се налага рутинно проследяване на лабораторните показатели при пациенти, получаващи Atacand. При пациенти с бъбречно увреждане обаче се препоръчва периодическо мониториране на нивата на серумния калий и креатинина.

Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите събития на Atacand при пациенти със сърдечна недостатъчност съответства на фармакологичните свойства на лекарството и на здравното състояние на пациентите. В клиничната програма CHARM, сравняваща Atacand в дози до 32 mg (n=3,803) с плацебо (n=3,796), 21.0% от болните в групата с candesartan cilexetil и 16.1% от групата с плацебо са преустановили лечението поради нежелани събития. Често наблюдаваните нежелани реакции ($\geq 1/100$, $< 1/10$) са били:

Съдови нарушения:

Хипотония



Метаболитни и хранителни нарушения:

Хиперкалиемия

Бъбречни и тикочни нарушения:

Бъбречно увреждане

Лабораторни изследвания:

Повишение на креатинина, уреята и калия. Препоръчва се периодично проследяване на серумния креатинин и калия (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Постмаркетингово наблюдение

Следните нежелани реакции се съобщават много рядко (<1/10.000) по време на постмаркетинговото приложение:

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза.

Метаболитни и хранителни нарушения:

Хиперкалиемия, хипонатриемия.

Нарушения на нервната система:

Замайване, главоболие.

Стомашно-чревни нарушения:

Гадене.

Хепато-билиарни нарушения:

Повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Ангиоедем, обрив, уртикария, сърбеж.



Мускулни, съединително-тъканни и костни нарушения:

Болка в гърба, артралгия, миалгия.

Бъбречни и тикочни нарушения:

Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

4.9 Предозиране

Симптоми

Въз основа на фармакологични съображения, се счита, че най-вероятно основната проява на предозиране ще бъде симптоматична хипотония и замаяване. При отделните съобщения за предозиране (с до 672 mg candesartan cilexetil) пациентите са се възстановили без проблеми.

Лечение

Ако се появи симптоматична хипотензия, трябва да се започне симптоматично лечение и да се проследяват виталните признаци. Пациентът трябва да се сложи в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазмения обем чрез инфузия, например на изотоничен физиологичен разтвор. Може да се приложат симпатомиметични лекарства, ако гореспоменатите мерки не са достатъчни.

Candesartan не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Антагонисти на ангиотензин II (candesartan),

АТС код C09C A06.

Ангиотензин II е предимно вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения. Той играе важна роля и в патогенезата на органната хипертрофия и



увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, регулиране на солевата и водната хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж се медираат чрез рецептор от типа 1 (AT₁).

Candesartan cilexetil е прекурсор, подходящ за перорално приложение. Чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в стомашно-чревния тракт той бързо се превръща в активното лекарство candesartan. Candesartan е антагонист на ангиотензин II рецепторите, селективен за AT₁ рецепторите, който се свързва здраво с рецептора и се дисоциира бавно. Той няма агонистично действие.

Candesartan не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Няма ефект върху ACE и не се потенцира брадикинина или субстанция P. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи candesartan с ACE инхибитори, честотата на кашлицата е била по-ниска при пациентите, получавали candesartan cilexetil. Candesartan не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които се знае, че имат значение за регулирането на сърдечно-съдовата дейност. Антагонизмът на ангиотензин II (AT₁) рецепторите води до свързано с дозата повишение на нивата на плазмения ренин, нивата на ангиотензин I и ангиотензин II и до понижаване на плазмените концентрации на алдостерона.

Хипертония

При хипертония candesartan причинява дозо-зависимо, продължително намаление на артериалното налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намаленото системно периферно съпротивление, без рефлекторно учестване на сърдечната дейност. Няма признаци за сериозна или прекомерна хипотензия след първата доза или "rebound" ефект след преустановяване на лечението.

След прилагане на еднократна доза на candesartan cilexetil, началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва до 2 часа. При продължително лечение максимално намаление на артериалното налягане се



всяка доза обикновено се постига до четири седмици и се поддържа по време на продължително лечение. Според един мета-анализ, средният допълнителен ефект на увеличаване на дозата от 16 mg до 32 mg веднъж дневно е малък. Като се има предвид интериндивидуалната вариабилност, при някои пациенти може да се очаква ефект над средния. Приложението на candesartan cilexetil веднъж дневно осигурява ефективно и плавно намаление на артериалното налягане по време на 24-часовия интервал на дозиране, с малка разлика между максималния и минималния ефект. Антихипертензивният ефект и поносимостта на candesartan и losartan са сравнявани при две рандомизирани, двойно-слепи проучвания върху общо 1268 пациенти с умерена хипертония. Минималното намаление на артериалното налягане (систолично/диастолично) е било 13.1 /10.5 mmHg с candesartan cilexetil 32 mg веднъж дневно и 10.0 /8.7 mmHg с losartan potassium 100 mg веднъж дневно (разлика в намалението на артериалното налягане 3.1/1.8 mmHg, $p<0.0001/p<0.0001$). Най-честите нежелани събития са били респираторна инфекция (candesartan 6.6%, losartan 8.9%), главоболие (candesartan 5.8%, losartan 5.6%) и замаяване (candesartan 4.4%, losartan 1.9%).

Когато candesartan cilexetil се прилага заедно с хидрохлоротиазид, намалението на артериалното налягане е адитивно. Едновременното приложение на candesartan cilexetil с хидрохлоротиазид или amlodipine се понася добре.

Candesartan има подобна ефективност, независимо от възрастта и пола на пациентите.

Лекарствени продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, имат по-слабо изразен антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (тази популация обикновено е с ниско ниво на ренин) в сравнение с нечернокожи пациенти. Това се отнася също и за candesartan. В едно отворено клинично изпитване при 5156 пациенти с диастолична хипертония намалението на артериалното налягане по време на лечение с candesartan е било значимо по-малко при чернокожи в сравнение с нечернокожи болни (14.4/10.3 mmHg срещу 19.0/12.7 mmHg, $p<0.0001/p<0.0001$).



Candesartan засилва бъбречния кръвоток и или няма ефект, или увеличава степента на гломерулна филтрация, като бъбречната съдова резистентност и филтрационната фракция се намаляват. В едно 3-месечно клинично изпитване при хипертензивни пациенти със захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с candesartan cilexetil е намалило екскрецията на албумин с урината (съотношение албумин/креатинин средно 30%, 95% интервал на доверителност 15-42%). Понастоящем няма данни за ефекта на candesartan върху прогресирането на диабетната нефропатия. При хипертензивни пациенти със захарен диабет тип 2, 12-седмично лечение с candesartan cilexetil 8 mg до 16 mg не е оказало нежелани ефекти върху кръвната глюкоза или липидния профил.

Ефектите на candesartan cilexetil 8-16 mg (средна доза 12 mg), веднъж дневно, върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценявани при едно рандомизирано клинично изпитване върху 4937 пациенти в напреднала възраст (на възраст 70-89 години; 21% на възраст 80 или по-възрастни) с лека до умерена хипертония, проследявани средно 3.7 години (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Пациентите са получавали candesartan cilexetil или плацебо с добавяне на друго антихипертензивно лечение според нуждите. Артериалното налягане е намалено от 166/90 на 145/80 mmHg в групата с candesartan и от 167/90 на 149/82 mmHg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка, големите сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нелетален инсулт и нелетален миокарден инфаркт). Наблюдавани са 26.7 събития на 1000 пациенто-години в групата с candesartan 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 candesartan cilexetil намалява смъртността, намалява случаите на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност и подобрява симптомите при пациенти с левокамерна систолна дисфункция, както показват резултатите на програмата CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity/ Кандесартан при сърдечна недостатъчност (оценка на намаляването на смъртността и заболеваемостта).



Тази програма на мултинационално, плацебо-контролирано, двойно-сляпо клинично изпитване при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) с II до IV функционален клас по NYHA се състои от три отделни проучвания: CHARМ-Алтернативна (n=2028) при пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) $\leq 40\%$, нелекувани с АСЕ инхибитор поради непоносимост (предимно, дължаща се на кашлица, 72%), CHARМ-Допълнителна (n=2548) при пациенти с ЛКФИ $\leq 40\%$ и лекувани с АСЕ инхибитор, и CHARМ-Запазена (n=3023) при пациенти с ЛКФИ $> 40\%$. Пациентите с оптимална терапия на ХСН на изходно ниво са рандомизирани в група с плацебо или candesartan cilexetil (с постепенно повишение на дозата от 4 mg или 8 mg веднъж дневно до 32 mg веднъж дневно или до най-високата поносима доза, средна доза от 24 mg) и са проследявани в продължение на средно 37.7 месеца. След 6-месечно лечение 63% от пациентите, все още приемащи candesartan cilexetil (89%), са достигнали таргетната доза от 32 mg.

В CHARМ-Алтернативна, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е била значимо намалена при candesartan в сравнение с плацебо (рисков коефициент (РК) 0.77, 95% CI 0.67-0.89, $p < 0.001$). Това съответства на намаление на относителния риск с 23%. Четиринадесет пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на един болен от сърдечно-съдово събитие или да се хоспитализира за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност от всякаква причина или първа хоспитализация поради ХСН е била също значимо намалена с candesartan (РК 0.80, 95% CI 0.70-0.92, $p = 0.001$). И двата компонента на тези съставни крайни точки – смъртността и заболяемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятните ефекти на candesartan. Лечението с candesartan cilexetil е довело до подобряване на функционалния клас по NYHA ($p = 0.008$).

В CHARМ-Допълнителна, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е била значимо намалена при candesartan в сравнение с плацебо (РК 0.85, 95% CI 0.75-0.96).



Това съответства на намаление на относителния риск с 15%. Двадесет и три пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на един болен от сърдечно-съдово събитие или да се хоспитализира за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност от всякаква причина или първа хоспитализация поради ХСН е била също значимо намалена с candesartan (РК 0.87, 95% CI 0.78-0.98, $p=0.021$). И двата компонента на тези съставни крайни точки – смъртността и заболеваемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятните ефекти на candesartan. Лечението с candesartan cilexetil е довело до подобряване на функционалния клас по NYHA ($p=0.020$).

В SHARM-Запазена, не е постигнато статистически значимо намаление на съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН (РК 0.89, 95% CI 0.77-1.03, $p=0.118$). Бройното намаление се отдава на намаления брой хоспитализации поради ХСН. Няма данни за ефекта върху смъртността при това проучване.

Смъртността поради всякакви причини не е била статистически значима при изследване поотделно на всяко от трите проучвания на SHARM. Смъртността поради всякакви причини обаче е била изследвана и при обобщените данни от популациите, SHARM-Алтернативна и SHARM-Добавена (РК 0.88, 95% CI 0.79-0.98, $p=0.018$) и при всичките три проучвания (РК 0.91, 95% CI 0.83-1.00, $p=0.055$).

Благоприятните ефекти на candesartan върху сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализацията поради ХСН са били постоянни, независимо от възрастта, пола и съпътстващото медикаментозно лечение. Candesartan е бил ефективен и при пациенти, лекувани едновременно с бета-блокери и АСЕ инхибитори, и е получена полза независимо дали пациентите са приемали АСЕ инхибитори в таргетната доза, препоръчвана в ръководствата за лечение.

При пациентите с ХСН и подтисната систолна функция на лявата камера (левокамерна фракция на изтласкване, ЛКФИ $\leq 40\%$), candesartan намалява системната съдова резистентност и белодробното капилярно налягане.



повишава активността на плазмения ренин и концентрацията на ангиотензин II и намалява нивата на алдостерона.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение

След перорално приложение, candesartan cilexetil се превръща в лекарственото вещество candesartan. Абсолютната бионаличност на candesartan е приблизително 40% след приложение на разтвор за перорално приложение на candesartan cilexetil. Относителната бионаличност на таблетната форма в сравнение със същия разтвор за перорално приложение е приблизително 34% с много малка вариабилност. Следователно изчислената абсолютна бионаличност на таблетката е 14%. Средната максимална серумна концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Серумните концентрации на candesartan нарастват линейно с увеличаване на дозите в терапевтичните дозови граници. Не са наблюдавани полови разлики във фармакокинетиката на candesartan. Площта под кривата серумна концентрация-време (AUC) на candesartan не се повлиява значимо от храна.

Candesartan се свързва с плазмените протеини във висока степен (над 99%).

Видимият обем на разпределение на candesartan е 0.1 l/kg.

Метаболизъм и елиминиране

Candesartan се елиминира предимно в непроменена форма с урината и жлъчката и само в малка степен се елиминира чрез чернодробен метаболизъм.

Терминалният елиминационен полуживот на candesartan е приблизително 9 часа. Няма кумулиране след многократно приложение.

Тоталният плазмен клирънс на candesartan е около 0.37 ml/min/kg, като бъбречният клирънс е около 0.19 ml/min/kg. Елиминирането на candesartan през бъбреците се осъществява чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. След перорално приложение на ^{14}C -белязан candesartan cilexetil, приблизително 26% от дозата се екскретират в урината като candesartan и 7% под формата на неактивен метаболит, а приблизително 56% от дозата се



откриват във фекалиите като candesartan и 10% под формата на неактивен метаболит.

Фармакокинетика при специални популации

При лица в напреднала възраст (над 65 години) C_{max} и AUC на candesartan са били увеличени приблизително с 50% и 80% съответно в сравнение с млади индивиди. Отговорът на артериалното налягане и честотата на нежеланите събития обаче са били подобни след определена доза Atacand при млади пациенти и болни в напреднала възраст (виж раздел 4.2 Дозировка и метод на приложение).

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане C_{max} и AUC на candesartan са били повишени при многократно приложение с 50% и 70% съответно, но $t_{1/2}$ не е повишено в сравнение с болните с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са били приблизително 50% и 110%, съответно. Терминалното $t_{1/2}$ на candesartan е било приблизително удвоено при пациенти с тежко бъбречно увреждане. AUC на candesartan при пациенти, подложени на хемодиализа, е била подобна на тази при болни с тежко бъбречно увреждане.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е наблюдавано 23% увеличение на AUC на candesartan (виж раздел 4.2 Дозировка и метод на приложение).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на таргетните органи при клинично приложими дози. При предклинични проучвания на безопасността candesartan е оказал ефект върху бъбреците и показателите на червените кръвни клетки след приложение във високи дози на мишки, плъхове, кучета и маймуни. Candesartan предизвиква намаление на показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дистензия, базофилни тубули; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) са индуцирани от candesartan, което може да се дължи на хипотензивния ефект, водещ до



промени в бъбречната перфузия. Освен това, candesartan индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на candesartan. При терапевтични дози на candesartan при хора хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки изглежда няма някакво значение.

Наблюдавана е фетотоксичност при късна бременност (виж раздел 4.6 Бременност и кърмене).

Данни от проучванията на мутагенността *in vitro* и *in vivo* показват, че candesartan няма да има кластогенна и мутагенна активност в условията на клинична употреба.

Няма данни за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Carmellose calcium

hydroxypropyl cellulose

iron oxide reddish-brown E 172 (само при таблетките от 8 mg и 16 mg)

lactose monohydrate

magnesium stearate

maize starch

macrogol

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) (таблетки от 8 mg и 16 mg).

3 години в PVC/PVDC блистери (таблетки от 4 mg, 8 mg и 16 mg).



6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Таблетки от 8 mg: блистерни опаковки от PVC/PVDC с по 28 x 1 (единица еднократна доза)

Таблетки от 16 mg: блистерни опаковки от PVC/PVDC с по 28 x 1 (единица еднократна доза)

Не всички опаковки може да се продават на пазара.

6.6 Указания за употреба / работа с препарата

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astrazeneca AB, S-151 85 S•dert•lje, Sweden

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

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

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

