

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Karbis – Карбис таблети 4 mg
Karbis – Карбис таблети 8 mg
Karbis – Карбис таблети 16 mg
Karbis – Карбис таблети 32 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 4 mg кандесартан цилексетил.
Секоја таблета содржи 8 mg кандесартан цилексетил.
Секоја таблета содржи 16 mg кандесартан цилексетил.
Секоја таблета содржи 32 mg кандесартан цилексетил.

Екципиенс:

	4 mg таблети	8 mg таблети	16 mg таблети	32 mg таблети
лактоза	88,73 mg	84,93 mg	77,33 mg	154,66 mg

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

4 mg: Округли, бели, благо биконвексни таблети, означени од едната страна и со закосени краев.

8 mg: Округли, розеникави, благо биконвексни таблети, означени од едната страна и со закосени краев.

16 mg: Округли, розеникави, благо биконвексни таблети, означени од едната страна и со закосени краев.

32 mg: Округли, розеникави, благо биконвексни таблети, означени од едната страна и со закосени краев.

Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

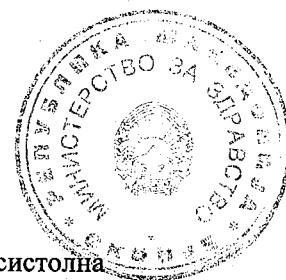
4.1 Терапевтски индикации

Есенцијална хипертензија кај возрасни.

Терапија на возрасни пациенти со срцева слабост и нарушена лево вентрикуларна систолна функција (лево вентрикуларна ежекциона фракција $\leq 40\%$) како дополнителна терапија на АКЕ инхибитори или кога пациентот не ги поднесува АКЕ инхибиторите (погледнете во точка 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање при хипертензија



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Препорачана почетна доза и вообичаена доза на одржување со Карбис е 8 mg еднаш дневно. Најголемиот дел од антихипертензивното дејство се постигнува за 4 недели. Кај некои пациенти кај кои крвниот притисок не е соодветно контролиран, дозата може да се зголеми до 16 mg еднаш дневно и до максимално 32 mg еднаш дневно. Терапијата треба да се прилагоди во согласност со одговорот на крвниот притисок.

Карбис може да се администрира и со други антихипертензивни лекови. Беше утврдено дека додавањето на хидрохлортиазид има адитивен антихипертензивен ефект со различни дози на Карбис.

Постари пациенти

Не е потребно почетно прилагодување на дозите кај постари пациенти.

Пациенти со намален интраваскуларен волумен

Кај пациентите со ризик за хипотензија, како што се пациентите со можно намалување на волуменот, треба да се земе во предвид почетна доза од 4 mg (погледнете во точка 4.4).

Пациенти со ренални нарушувања

Кај пациентите со ренални нарушувања, вклучувајќи ги и пациентите на хемодијализа, почетна доза е 4 mg. Дозата треба да се прилагодува во зависност од одговорот. Постојат ограничени искуства кај пациенти со многу тешки или терминални ренални нарушувања ($Cl_{\text{креатинин}} < 15 \text{ ml/min}$) (погледнете во точка 4.4).

Пациенти со хепатални нарушувања

Почетна доза од 4 mg еднаш дневно се препорачува кај пациенти со благи до умерени хепатални нарушувања. Дозата може да се прилагодува во зависност од одговорот. Употребата на Карбис е контраиндицирана кај пациенти со тешки хепатални нарушувања и/или холестаза (погледнете во точките 4.3 и 5.2).

Пациенти од црна раса

Антихипертензивниот ефект на кандесартан е помалку изразен кај пациентите од црната раса во споредба со оние од останатите раси. Според тоа, зголемување на дозите на Карбис и комбинирана терапија може да бидат почесто потребни за контролирање на крвниот притисок кај пациентите од црната раса во споредба со оние од останатите раси (погледнете во точка 5.1).

Дозирање при срцева слабост

Вообичаена препорачана почетна доза на Карбис е 4 mg еднаш дневно. Нагорна титрација до постигнување на целната доза од 32 mg еднаш дневно (максимална доза) или највисоката поднослива доза се врши со удвојување на дозата во интервали од најмалку 2 недели (погледнете во точка 4.4). Евалуацијата на пациентите со срцева слабост треба секогаш да се состои од проверка на бубрежната функција вклучувајќи следење на серумскиот креатинин и калиум. Карбис може да се администрира заедно со други лекови за третман на срцева слабост како што се АКЕ инхибитори, бета-блокатори, диуретици и дигиталис или пак комбинација од овие препарати. Комбинацијата од АКЕ инхибитор, диуретик кој штеди калиум (на пример, спиронолактон) и Карбис не се препорачува и треба да се земе во предвид само по внимателна проценка на потенцијалната корист и ризиците (погледнете во точките 4.4, 4.8 и 5.1).

Посебни групи на пациенти

Не е потребно почетно прилагодување на дозата кај постари пациенти или кај пациенти со намален интраваскуларен волумен, ренални нарушувања или благи до умерени хепатални нарушувања.

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Педијатриски пациенти

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на Карбис во третманот на хипертензија и срцева слабост кај деца на возраст до 18 години. Нема достапни податоци.

Метод на администрација

Орална употреба.

Карбис се зема еднаш дневно со или без храна.

Храната не влијае врз биорасположивоста на кандесартан.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некоја од ексципиентите.

Второ или трето тромесечје од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6)

Тешки хепатални заболувања и/или холестаза.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Ренални нарушувања

Како што е случај и со другите лекови кои го инхибираат ренин-ангиотензин-алдостерон системот, може да се очекуваат и промени во бубрежната функција кај пациенти осетливи на терапија со Карбис.

При употреба на Карбис кај хипертензивни пациенти со ренални нарушувања, се препорачува следење на серумскиот калиум и креатинин. Постојат ограничени искуства кај пациенти со многу тешки или терминални ренални оштетувања ($Cl_{\text{креатинин}} < 15 \text{ ml/min}$). Кај овие пациенти, Карбис треба внимателно да се титрира со постојано следење на крвниот притисок.

Евалуацијата на пациентите со срцева слабост треба да вклучува периодични проверки на бубрежната функција, особено кај пациентите постари од 75 години и кај оние со нарушена бубрежна функција. За време на титрацијата на дозата на Карбис, се препорачува следење на серумскиот креатинин и калиум. Клиничките испитувања кај срцева слабост не вклучија пациенти со серумски креатинин $>265 \mu\text{mol/L}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

Истовремена терапија со некој АКЕ инхибитор при срцева слабост

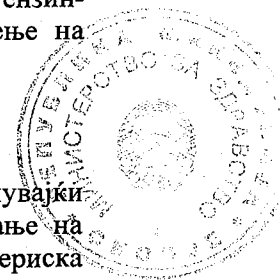
Ризикот за појава на несакани дејства, особено нарушување на бубрежната функција и хиперкалемија, може да се зголеми кога кандесартан се употребува во комбинација со некој АКЕ инхибитор (погледнете во точка 4.8). Пациентите кои се на ваков третман треба редовно и внимателно да се следат.

Хемодијализа

За време на дијализа, крвниот притисок може да биде особено осетлив на блокадата на AT_1 -рецепторот како резултат на намалениот плазма волумен и активацијата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Затоа, потребно е внимателно титрирање на Карбис со следење на крвниот притисок кај пациентите на хемодијализа.

Реанална артериска стеноза

Медицинските производи кои влијаат врз ренин-ангиотензин-алдостерон системот вклучувајќи ги ангиотензин II рецепторните антагонисти (АПРА), може да доведат до зголемување на уреата во крвта и серумскиот креатинин кај пациенти со билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на артеријата на едниот бубрег.



1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Трансплантација на бубрег

Нема искуства за администрацијата на Карбис кај пациенти со неодамнешна трансплантација на бубрег.

Хипотензија

За време на терапијата со Карбис кај пациенти со срцева слабост, може да настане хипотензија. Исто така, тоа може да се случи и кај хипертензивни пациенти со намален интраваскуларен волумен како што се оние кои земаат високи дози на диуретици. Потребна е претпазливост при започнување на терапијата и треба да се преземе корекција на хиповолемијата.

Анестезија и операција

За време на анестезија и операција кај пациенти на терапија со ангиотензин II антагонисти, може да настане хипотензија поради блокадата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Многу ретко, хипотензијата може да биде толку сериозна што ќе има потреба од давање на интравенски течности и/или вазопресори.

Стеноза на аорталната и митралната валвула (опструктивна хипертрофична кардиомиопатија)

Како што е случај и со другите вазодилататори, потребна е посебна претпазливост кај пациенти кои страдаат од хемодинамски релевантна стеноза на аорталната или митралната валвула или опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам генерално нема да одговорат на антихипертензивните лекови кои дејствуваат преку инхибиција на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Според тоа, не се препорачува употреба на Карбис.

Хиперкалемија

Истовремената употреба на Карбис со диуретици кои штедат калиум, калиумови суплементи, супститути на сол кои содржат калиум или други лекови кои може да го покачат нивото на калиумот (на пример, хепарин), може да доведат до зголемување на серумскиот калиум кај хипертензивни пациенти. Потребно е соодветно следење на калиумот.

Кај пациенти со срцева слабост третирани со Карбис, може да настане хиперкалемија. Се препорачува периодично следење на серумскиот калиум. Не се препорачува комбинација од АКЕ инхибитор, диуретик кој штеди калиум (спиронолактон) и Карбис и таа треба да се земе во предвид само по внимателна проценка на користа и ризиците.

Општо

Кај пациентите кај кои васкуларниот тонус и бубрежната функција предоминантно зависат од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (на пример, пациенти со тешка конгестивна срцева слабост или постоечко бубрежно заболување вклучувајќи ренална артериска стеноза), терапијата со други медицински производи кои имаат влијание врз овој систем беше поврзана со појава на акутна хипотензија, азотемија, олигурија или ретко акутна бубрежна слабост. Постои веројатност за појава на слични ефекти со AIIA. Како што е случај и со другите антихипертензивни, прекумерното намалување на крвниот притисок кај пациенти

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

со исхемична кардиопатија или исхемични цереброваскуларни заболувања може да доведе до миокарден инфаркт или мозочен удар.

Антихипертензивниот ефект на кандесартан може да се зголеми со додавање на други лекови кои го намалуваат крвниот притисок, без разлика на тоа дали е препишан како антихипертензив или за друга индикација.

Бременост

Не треба да се почнува терапија со AIIIRA за време на бременост. Освен ако не се смета за неопходно продолжувањето на терапијата со AIIIRA, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорача некоја друга антихипертензивна терапија со утврден безбедносен профил за употреба при бременост. Кога ќе се утврди бременост, терапијата со ангиотензин II рецепторниот антагонист треба веднаш да се прекине и да се започне со соодветна алтернативна терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Овој медицински производ содржи лактоза монохидрат.

Пациентите кои имаат ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, Lapp лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

При клиничките фармакокинетски студии беа испитувани хидрохлортиазид, варфарин, дигоксин, орални контрацептиви (етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не беа пронајдени клинички значајни фармакокинетски интеракции со овие медицински производи.

Истовремената употреба на диуретици кои штедат калиум, калиумови суплементи, супститути на сол кои содржат калиум или други медицински производи (на пример, хепарин), може да доведе до покачување на нивоата на калиум. Потребно е соодветно следење на калиумот (погледнете во точка 4.4).

За време на истовремената администрација на литиум со АКЕ инхибитори беа забележани реверзибилни покачувања на концентрациите на литиум во серумот и негова токсичност. Сличен ефект може да настане при употреба на AIIIRA. Не се препорачува употреба на кандесартан со литиум. Во случај да комбинацијата е неопходна, се препорачува внимателно следење на нивоата на литиумот во серумот.

Кога AIIIRA се администрираат истовремено со не-стероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ) како што се селективните COX-2 инхибитори, ацетилсалицилната киселина (> 3g/дневно) и неселективните НСАИЛ, може да настане намалување на антихипертензивниот ефект.

Како што е случај и со АКЕ инхибиторите, истовремената употреба на AIIIRA и НСАИЛ може да доведе до зголемување на ризикот за влошување на бубрежната функција, вклучувајќи можност за акутна бубрежна слабост и зголемување на серумскиот калиум, особено кај пациенти со претходно ослабена бубрежна функција. Потребна е претпазливост при администрирање на оваа комбинација, особено кај постарите пациенти. Пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и треба да се следи бубрежната функција по започнување на истовремената терапија, а подоцна периодично.

4.6 Бременост и лактација

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Бременост

Не се препорачува употреба на AIIIRA за време на првото тромесечје од бременоста (погледнете во точка 4.4). Контраиндицирана е употребата на AIIIRA за време на второто и третото тромесечје од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази кои се донесуваат на ризикот за тератогеност по изложување на ACE инхибитори за време на првото тромесечје од бременоста, не беа доволни за да се донесе заклучок; сепак, не може да се исклучи можноста за благо зголемување на ризикот. Иако не постојат контролирани епидемиолошки податоци за проценка на ризикот при употреба на ангиотензин II рецепторни инхибитори (AIIIRA) и за оваа класа на лекови може да се очекува сличен ризик. Освен ако не се смета за неопходно продолжувањето на терапијата со AIIIRA, на пациентите кои планираат бременост треба да им се промени терапијата со некој алтернативен антихипертензивен третман со потврден безбедносен профил за употреба за време на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, веднаш треба да се прекине терапијата со AIIIRA и да се започне со соодветна друга терапија.

Познато е дека употребата на AIIIRA за време на второто и третото тромесечје од бременоста предизвикува фетотоксичност (намалена ренална функција, oligohydramnios, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3).

Се препорачува ултразвук проверка на бубрежната функција и черепот, при изложување на AIIIRA за време на второто тромесечје од бременоста.

Бебињата чии мајки земале AIIIRA треба внимателно да се следат заради можна хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Доење

Бидејќи не се достапни информации во врска со употребата на Карбис за време на доењето, не се препорачува негова употреба и се преферира администрирање на некој друг третман со подобро утврден безбедносен профил, особено при доење на новороденче или предвремено родено бебе.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се спроведени студии за испитување на влијанието врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, треба да се има во предвид дека понекогаш може да настане зашеметеност или замор за време на терапијата со Карбис.

4.8 Несакани дејства

Терапија на хипертензија

За време на контролираните клинички испитувања, несаканите реакции беа благи и минливи. Вкупната инциденца на несакани дејства покажа дека нема поврзаност со дозите и возраста. Прекин на терапијата поради несакани дејства беше слична помеѓу кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%).

Во анализата на собраните податоци од клиничките испитувања, беа дефинирани следните несакани дејства со кандесартан цилексетил врз основа на инциденца за несакани дејства со кандесартан цилексетил најмалку 1% повисока од плацебо. По оваа дефиниција, најчести несакани дејства беа зашеметеност/вертиго, главоболка и респираторна инфекција.

Во табелата подолу се претставени несаканите дејства од клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство.

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Несаканите дејства кои се наведени подолу се класифицирани по органски системи и честота на случување:

- Многу чести: $\geq 1/10$
- Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$
- Помалку чести: $\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$
- Ретки: $\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$
- Многу ретки: $\leq 1/10\,000$
- Непознати: не можат да се утврдат од достапните податоци.

Органски системи	Фреквенција	Несакани дејства
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторна инфекција
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Многу ретки	Леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу ретки	Хиперкалемија, хипонатремија
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Запаметеност/вертиго, главоболка
Гастроинтестинални нарушувања	Многу ретки	Гадење
Хепато-билијарни нарушувања	Многу ретки	Покачени хепатални ензими, абнормална функција на црниот дроб или хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Многу ретки	Ангиоедем, исип, уртикарија, пруритус
Мускулно-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Многу ретки	Болки во грбот, артралгија, миалгија
Ренални и уринарни нарушувања	Многу ретки	Бубрежни оштетувања, вклучувајќи бубрежна слабост кај осетливи пациенти (погледнете во точка 4.4)

Лабораториски наоди

Генерално, не беа утврдени клинички значајни влијанија на кандесартан цилексетил врз рутинските лабораториски параметри. Како што е случај и со другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, беа забележани благи намалувања на хемоглобинот. Вообичаено, не се потребни рутински следења на лабораториските параметри кај пациентите кои се на терапија со кандесартан цилексетил. Сепак, кај пациентите со ренални заболувања, се препорачува периодично следење на нивоата на серумскиот калиум и креатинин.

Терапија на срцева слабост

Безбедносниот профил на кандесартан цилексетил кај пациенти со срцева слабост беше во согласност со фармакологијата на лекот и здравствената состојба на пациентите. Во SHARM клиничката програма, во која се споредуваа кандесартан цилексетил во дози до 32 mg (n=3,803) со плацебо (n=3,796), 21,0% од групата третирана со кандесартан цилексетил и 16,1%

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

од плацебо групата ја прекинаа терапијата поради несакани дејства. Најчести несакани дејства беа хиперкалемија, хипотензија и ренални нарушувања. Овие несакани дејства беа почести кај пациенти постари од 70 години, дијабетичари или кај оние кои земале други лекови кои имаат влијание врз ренин-ангиотензин-алдостерон системот, особено АКЕ инхибитори и/или спиронолактон.

Несакани дејства за време на клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство.

Органски системи	Фреквенција	Несакани дејства
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Многу ретки	Леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Чести	Хиперкалемија
	Многу ретки	Хипонатремија
Нарушувања на нервниот систем	Многу ретки	Зашеметеност, главоболка
Васкуларни нарушувања	Чести	Хипотензија
Гастроинтестинални нарушувања	Многу ретки	Гадење
Хепато-билијарни нарушувања	Многу ретки	Покачени хепатални ензими, абнормална функција на црниот дроб или хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Многу ретки	Ангиедем, исип, уртикарија, пруритус
Мускулно-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Многу ретки	Болки во грбот, артралгија, миалгија
Ренални и уринарни нарушувања	Чести	Бубрежни оштетувања, вклучувајќи бубрежна слабост кај осетливи пациенти (погледнете во точка 4.4)

Лабораториски наоди

Кај пациентите со срцева слабост третирани со Карбис често се јавува хиперкалемија и ренални нарушувања. Се препорачува периодично следење на серумскиот креатинин и калиум (погледнете во точка 4.4).

4.9 Предозирање

Симптоми

Врз основа на фармаколошките наоди, главни манифестации при предозирање се симптоматска хипотензија и зашеметеност. Во индивидуални случаи на предозирање (до 672 mg кандесартан цилексетил), опоравувањето на пациентот беше спонтано.

Третман

Во случај на појава на симптоматска хипотензија, потребен е симптоматски третман и следење на виталните знаци. Пациентот треба да се намести во лежечка позиција со дигнати нозе. Ако

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

тоа не е доволно, треба да се зголеми волуменот на плазмата со инфузија од на пример изотоничен солен раствор. Може да се администрираат симпатомиметици ако гореспоменатите мерки не се доволни.

Кандесартан не се отстранува со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: ангиотензин II антагонисти, АТС код: C09CA06.

Ангиотензин II е примарниот вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостерон системот и игра улога во патофизиологијата на хипертензијата, срцевата слабост и други кардиоваскуларни заболувања. Исто така, има улога и во патогенезата на хипертрофијата и оштетувањето на крајниот орган. Главните физиолошки ефекти на ангиотензин II, како што се вазоконстрикција, стимулација на алдостерон, регулација на хомеостазата на сол и вода и стимулација на клеточниот раст се посредувани од тип 1 (AT₁) рецепторот.

Кандесартан цилексетил е пролек соодветен за орална употреба. Брзо се претвора во активната супстанција кандесартан по пат на хидролиза на естер за време на апсорпцијата од гастроинтестиналниот тракт. Кандесартан претставува AПРА, селективен за AT₁ рецепторите, со цврсто врзување и бавна дисоцијација од рецепторот. Нема агонистичка активност.

Кандесартан не го инхибира АКЕ, кој го претвора ангиотензин I во ангиотензин II и го деградира брадикинин. Нема ефект врз АКЕ и нема потенцирање на брадикинин или супстанција Р. За време на контролираните клинички испитувања кои го споредуваа кандесартан со АКЕ инхибиторите, инциденцата за појава на кашлица беше пониска кај пациентите кои земаа кандесартан цилексетил. Кандесартан не се врзува со или блокира други хормонски рецептори или јонски канали значајни за кардиоваскуларната регулација. Антагонизмот на ангиотензин II (AT₁) рецепторите води до дозно зависно зголемување на нивото на ренин во плазмата, ангиотензин I и ангиотензин II и намалување на концентрацијата на алдостерон во плазмата.

Хипертензија

При хипертензија, кандесартан предизвикува дозно зависна долготрајна редукција на артерискиот крвен притисок. Антихипертензивното дејство се должи на намалувањето на системскиот периферен отпор, без рефлексно зголемување на срцевата стапка. Не постои индикација за сериозна или претерана хипотензија по првата доза или rebound ефект по прекин на терапијата.

По администрација на еднакратна доза на кандесартан цилексетил, почетокот на антихипертензивниот ефект главно настанува за 2 часа. Со продолжување на терапијата, најголемотонамалување на крвниот притисок со било која доза вообичаено се постигнува за 4 недели и се одржува при долготрајна терапија. Според мета анализите, просечниот дополнителен ефект на зголемувањето на дозата од 16 mg на 32 mg еднаш дневно беше мал. Земајќи ја во предвид варијабилноста помеѓу индивидуите, кај некои пациенти може да се очекува повеќе од просечен ефект. Кандесартан цилексетил еднаш дневно обезбедува ефикасна и фина редукција на крвниот притисок во период од 24 часа, со мали разлики помеѓу максималниот и посакуваниот ефект за време на дозниот интервал. Антихипертензивниот ефект и подносливоста на кандесартан и лосартан беа споредувани во две рандомизирани, двојно слепи студии на вкупно 1,268 пациенти со блага до умерена хипертензија. Редукцијата

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

на крвниот притисок (систолен/дијастолен) беше 13,1/10,5 mmHg со кандесартан цилексетил од 32 mg еднаш дневно и 10,0/8,7 mmHg со лосартан калиум од 100 mg еднаш дневно (разлика во редукција на крвниот притисок од 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Кога кандесартан цилексетил се употребува заедно со хидрохлортиазид, настанува адитивна редукција на крвниот притисок. Исто така, зголемен антихипертензивен ефект е забележан и при комбинирање на кандесартан цилексетил со амлодипин или фелодипин. Медицинските производи кои го блокираат ренин-ангиотензин-алдостерон системот, имаат помалку изразен антихипертензивен ефект кај пациенти од црната раса (вообичаено популација со низок ренин) во споредба со останатите раси. Ова е случај и со кандесартан. За време на отворено испитување на клиничко искуство кај 5,156 пациенти со дијастолна хипертензија, редукцијата на крвниот притисок за време на третманот со кандесартан беше значајно пониска кај пациентите од црната раса (14,4/10,3 mmHg наспроти 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Кандесартан го зголемува реналниот крвоток и или нема ефект или пак ја зголемува гломеруларната филтрациона стапка и го намалува реналниот васкуларен отпор и филтрационата фракција. За време на 3 месечната клиничка студија кај хипертензивни пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и микроалбуминурија, антихипертензивниот третман со кандесартан цилексетил ја намали уринарната екскреција на албумин (албумин/креатинин однос, просечно 30%, 95% CI 15-42%). Моментално не постојат податоци за ефектот на кандесартан врз прогресијата до дијабетска нефропатија.

Ефектите на кандесартан цилексетил во дози од 8 - 16 mg (просечна доза од 12 mg) еднаш дневно врз кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет беа евалуирани за време на рандомизирано клиничко испитување со 4,937 постари пациенти (на возраст од 70-89 години; 21% на возраст од 80 или повеќе) со блага до умерена хипертензија следена во просек 3,7 години (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Пациентите примаа кандесартан цилексетил или плацебо со други терапии за хипертензија по потреба. Крвниот притисок беше намален од 166/90 на 145/80 mmHg во групата со кандесартан и од 167/90 на 149/82 mmHg во контролната група. Немаше статистички значајна разлика во примарните резултати, големи кардиоваскуларни настани (кардиоваскуларен морталитет, нефатален удар и нефатален миокарден инфаркт). Имаше 26,7 настани на 1000 пациенти-години во групата на кандесартан наспроти 30,0 настани на 1000 пациенти-години во контролната група (релативен ризик од 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, $p = 0,19$).

Срцева слабост

Третманот со кандесартан цилексетил го намалува морталитетот, ги намалува хоспитализациите поради срцева слабост и ги подобрува симптомите кај пациенти со лево вентрикуларна систолна дисфункција што беше докажано во Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) програмата.

Оваа плацебо контролирана, двојно слепа програма кај пациенти со хронична срцева слабост (CHF) со NYHA класа II до IV се состоеше од три одделни студии: CHARM-Alternative ($n = 2,028$) кај пациенти со $LVEF \leq 40\%$ нетретирани со АКЕ инхибитор поради неподносливост (главно поради кашлица, 72%), CHARM-Added ($n = 2,548$) кај пациенти со $LVEF \leq 40\%$ третирани со АКЕ инхибитор и CHARM-Preserved ($n = 3,023$) кај пациенти со $LVEF > 40\%$. Пациентите на оптимална терапија за CHF на базната линија беа рандомизирани на плацебо или на кандесартан цилексетил (титриран од 4 mg или 8 mg еднаш дневно до 32 mg еднаш дневно или највисоката поднослива доза, просечна доза 24 mg) и следени во просек 37,7 месеци. По терапија од 6 месеци, 63% од пациентите кои се уште земаа кандесартан цилексетил (89%) беа на целната доза од 32 mg.

При CHARM-Alternative студијата, комбинираниот резултат за кардиоваскуларен морталитет или прва хоспитализација поради CHF беше значајно намален со кандесартан во споредба со плацебо (hazard ratio (HR) 0,77, 95% CI 0,67-0,89, $p < 0,001$). Ова одговара со редукција на

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

релативниот ризик до 23%. Од пациентите на кандесартан, 33,0% (95% CI: 30,1 до 36,0) и од плацебо пациентите 40,0% (95% CI: 37,0 до 43,1), го искусиле крајниот резултат, со апсолутна разлика од 7,0% (95% CI: 11,2 до 2,8). Кај 14 пациенти имаше потреба од третман за време на студијата за да се спречи смрт од кардиоваскуларен настан кај еден пациент или хоспитализација за третман на срцева слабост. Комбинираниот резултат за морталитет од сите причини или прва хоспитализација заради CHF беше исто така значајно намален со кандесартан HR 0,80 (95% CI 0,70-0,92, $p=0,001$). Од пациентите на кандесартан 36,6% (95% CI: 33,7 до 39,7) и на плацебо 42,7% (95% CI: 39,6 до 45,8), го искусиле крајниот резултат, апсолутна разлика од 6,0% (95% CI: 10,3 до 1,8). И резултатите за морталитет и за морбидитетот (CHF хоспитализација) придонесоа за поволните ефекти на кандесартан. Терапијата со кандесартан цилексетил доведе до подобрување на NYHA класата ($p=0,008$).

При CHARM-Added студијата, комбинираниот резултат за кардиоваскуларен морталитет или прва хоспитализација поради CHF беше значајно намален со кандесартан во споредба со плацебо HR 0,85 (95% CI 0,75-0,96, $p=0,011$). Ова одговара со редукција на релативниот ризик до 15%. Од пациентите на кандесартан 37,9% (95% CI: 35,2 до 40,6) и од плацебо групата 42,3% (95% CI: 39,6 до 45,1), апсолутна разлика од 4,4% (95% CI: 8,2 до 0,6). Кај 23 имаше потреба од третман за време на студијата за да се спречи смрт од кардиоваскуларен настан кај еден пациент или хоспитализација за третман на срцева слабост. Комбинираниот резултат за морталитет од сите причини или прва хоспитализација заради CHF беше исто така значајно намален со кандесартан HR 0,87 (95% CI 0,78-0,98, $p=0,021$). И резултатите за морталитет и за морбидитетот (CHF хоспитализација) придонесоа за поволните ефекти на кандесартан. Терапијата со кандесартан цилексетил доведе до подобрување на NYHA класата ($p=0,020$).

При CHARM-Preserved студијата, не беше постигната статистички сигнификантна редукција во комбинираниот резултат од кардиоваскуларен морталитет или прва CHF хоспитализација, HR 0,89, 95% CI 0,77-1,03, $p=0,118$).

Морталитетот во сите случаи не беше статистички сигнификантен кога беше испитуван поединечно во секоја од трите CHARM студии. Сепак, морталитетот во сите случаи беше исто така испитуван и во собрани популации, CHARM-Alternative и CHARM-Added, HR 0,88, (95% CI 0,79-0,98, $p=0,018$) и сите три студии HR 0,91 (95% CI 0,83-1,00, $p=0,055$).

Корисните ефекти на кандесартан врз кардиоваскуларниот морталитет и CHF хоспитализации беа конзистентни независно од возраста, полот и истовремената терапија. Кандесартан беше ефикасен и кај пациенти на терапија со бета блокатори и АКЕ инхибитори во исто време, а корист беше постигната независно од тоа дали пациентите земаат АКЕ инхибитори во доза препорачана од водичите за третман.

Кај пациентите со CHF и депримирана лево вентрикуларна систолна функција (left ventricular ejection fraction, LVEF $\leq 40\%$), кандесартан го намалува системскиот васкуларен отпор и пулмопарниот капиларен задржан притисок, ја зголемува активноста на ренин во плазмата и концентрацијата на ангиотензин II и го намалува нивото на алдостерон.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција и дистрибуција

По орална администрација, кандесартан цилексетил се претвора во активната супстанција кандесартан. Апсолутната биорасположивост на кандесартан е околу 40% по орален раствор на кандесартан цилексетил. Релативната биорасположивост на таблетата во споредба со истиот орален раствор е околу 34% со многу мала варијабилност. Според тоа, утврдената апсолутна биорасположивост на таблетата е 14%. Просечните максимални концентрации во серумот (C_{max}) се постигнуваат 3-4 часа по земање на таблетата. Концентрациите на кандесартан во серумот се зголемуваат линеарно со зголемување на дозите во рамките на терапискиот дозен опсег. Не беа забележани разлики во фармакокинетиките на кандесартан поврзани со полот. Храната не влијае значајно на AUC кривата на кандесартан.

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Кандесартан во висок процент се врзува за плазма протеините (повеќе од 99%). Волуменот на дистрибуција му изнесува 0,1 l/kg.

Метаболизам и елиминација

Кандесартан главно се елиминира непроменет преку урината и жолчката и само во мал дел преку хепаталниот метаболизам (CYP2C9). Студиите за интеракции не покажуваат ефект на CYP2C9 и CYP3A4. Врза основа на *in vitro* податоците, не се очекува појава на интеракции *in vivo* со лекови чиј метаболизам зависи од цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалниот полу-живот на кандесартан е околу 9 часа. Нема акумулација по повеќекратно дозирање.

Вкупниот плазма клиренс на кандесартан е околу 0,37 ml/min/kg, со ренален клиренс од околу 0,19 ml/min/kg. Бубрежната елиминација на кандесартан е преку гломеруларна филтрација и активна тубуларна секреција. По орална доза од ¹⁴C-обележан кандесартан цилексетил, околу 26% од дозата се елиминира во урината како кандесартан и 7% како неактивни метаболити додека околу 56% од дозата се наоѓа во фецесот како кандесартан и 10% како неактивен метаболит.

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти

Кај постари (над 65 години), C_{max} и AUC на кандесартан се зголемуваат за околу 50% и 80%, соодветно во споредба со помлади субјекти. Сепак, одговорот на крвниот притисок и инциденцата за несакани дејства се слични по дадена доза на кандесартан цилексетил кај млади и постари пациенти (погледнете во точка 4.2).

Кај пациентите со благи до умерени бубрежни оштетувања, C_{max} и AUC на кандесартан се зголемија за време на повторено дозирање за околу 50% и 70%, соодветно, но $t_{1/2}$ не беше променето, во споредба со пациенти со нормална бубрежна функција. Соодветните промени кај пациентите со тешки бубрежни оштетувања беа околу 50% и 110%, соодветно. Терминалниот $t_{1/2}$ на кандесартан беше удвоен кај пациенти со тешки бубрежни оштетувања. AUC на кандесартан кај пациенти на хемодијализа беше сличен со оној на пациентите со тешки бубрежни оштетувања.

При две студии, и двете вклучувајќи пациенти со благи до умерени хепатални оштетувања, настана зголемување на просечната вредност за AUC на кандесартан за околу 20% во едната студија и 80% во другата (погледнете во точка 4.2). Нема искуства кај пациенти со тешки хепатални оштетувања.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Нема докази за абнормална системска или токсичност на целен орган при клинички релевантни дози. За време на студиите за предклиничка безбедност, се покажа дека кандесартан во високи дози има ефекти врз бубрезите и црвените клетки кај глвци, стаорци, кучиња и мајмуни. Кандесартан предизвика редукција на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите на бубрезите (интерстицијален нефритис, тубуларна дистензија, базофилни тубули, зголемени концентрации на уреа и креатинин во плазмата) беа предизвикани од кандесартан што може да биде како последица на хипотензивниот ефект кој води до промени на реналната перфузија. Исто така, кандесартан предизвика хиперплазија/хипертрофија на јукстагломеруларните клетки. Се смета дека овие промени се предизвикани од фармаколошкото дејство на кандесартан. За тераписките дози на кандесартан кај луѓето, хиперплазијата/хипертрофијата на реналните јукстагломеруларни клетки немаа значење. При касна бременост беше забележана фетотоксичност (погледнете во точка 4.6).

1.3.1	Candesartan cilexetil
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Податоците од *in vitro* и *in vivo* тестовите за мутагеност укажуваат дека кандесартан нема мутагени или кластогени активности во услови на клиничка употреба. Не беа пронајдени докази за карциногеност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Макрогол 8000
Хидроксипропилцелулоза
Кармелоза калциум
Магнезиум стеарат
Црвен железен оксид (E172) –(само таблетите од 8 mg, 16 mg и 32 mg)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Начин на чување

Без посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер PVC/PVDC/Алуминиум
Големина на пакувањето: 28 или 30 таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Нема посебни барања.
Неискористениот производ треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

05.10.2011.

