

M. Jirovica

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- Ксалек таблети од 4 mg, 8 mg, 16 mg и 32 mg.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

- **Ксалек 4 mg таблети**
Една таблета содржи 4 mg кандесартан цилексетил
Екципиент: една таблета содржи 73.94 mg лактоза монохидрат
- **Ксалек 8 mg таблети**
Една таблета содржи 8 mg кандесартан цилексетил
Екципиент: една таблета содржи 69.57 mg лактоза монохидрат
- **Ксалек 16 mg таблети**
Една таблета содржи 16 mg кандесартан цилексетил
Екципиент: една таблета содржи 139.14 mg лактоза монохидрат
- **Ксалек 32 mg таблети**
Една таблета содржи 32 mg кандесартан цилексетил
Екципиент: една таблета содржи 278.27 mg лактоза монохидрат

За целосната листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Таблети.

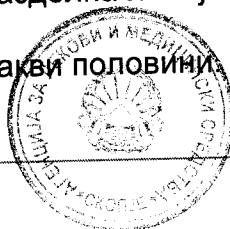
Ксалек 4 mg таблети: бели, округли, биконвексни таблети, означени со 4 од едната страна и со разделна линија од другата страна

Ксалек 8 mg таблети: розеви, точкасти, округли, биконвексни таблети, означени со 8 од едната страна и со разделна линија од другата страна

Ксалек 16 mg таблети: розеви, точкасти, округли, биконвексни таблети, означени со 16 од едната страна и со разделна линија од другата страна

Ксалек 32 mg таблети: розеви, точкасти, округли, биконвексни таблети, означени со 32 од едната страна и со разделна линија од другата страна

Таблетите може да се поделата на еднакви половини



Jn

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Ксалек е индициран за:

- Третман на есенцијална хипертензија кај возрасни
- Третман на возрасни пациенти со срцева инсуфициенција, и нарушена лева вентрикуларна систолна функција (лева вентрикуларна ејекциона фракција $\leq 40\%$) како додатна терапија на АКЕ инхибиторите или кога постои нетолеранција према АКЕ инхибиторите (види дел 5.1.).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање кај хипертензија

Препорачаната почетна доза како и вообичаената доза на одржување изнесува 8 mg еднаш на ден. Најчесто антихипертензивниот ефект се постигнува во рамките на 4 недели. Кај некои пациенти, кај кои крвниот притисок не може адекватно да се контролира, дозата може да се зголеми на 16 mg на ден, до максимум 32 mg на ден. Терапијата треба да се прилагоди према крвниот притисок.

Ксалек може да се администрира со други антихипертензивни лекови. Додавањето на хидрохлоротиазид се покажало дека има адитивен антихипертензивен ефект со разни дози на Ксалек.

Употреба кај постари пациенти

Кај овие пациенти не е потребно додатно прилагодување на дозата.

Употреба кај пациенти со намален интраваскуларен волумен

Почетната доза од 4 mg може да се земе во предвид кај пациентите со ризик од хипотензија, како што се пациентите со можен намален интраваскуларен волумен (види дел 4.4.).

Употреба кај пациенти со оштетена бубрежна функција

Почетната доза кај пациенти со оштетена бубрежна функција изнесува 4 mg, вклучувајќи ги и пациентите на хемодијализа. Дозата треба да се прилагоди според одговорот на третманот. Постојат лимитирани податоци за употребата кај пациенти со многу тешки бубрежни оштетувања или кај пациенти со бубрежни оштетувања од краен стадиум ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$) (види дел 4.3).

Употреба кај пациенти со оштетена хепатална функција

Кај пациенти со благи до умерени оштетувања на црниот дроб се препорачува почетна доза од 4 mg еднаш на ден. Дозата треба да се прилагоди според одговорот на третманот. Ксалек е контраиндициран кај пациенти со тешки оштетувања на црниот дроб и/или холестаза (види дел 4.3 и дел 5.2).

Истовремена употреба со други лекови



Додавањето на тиазидни диуретици, како што е хидрохлортиазид покажало дека има адитивен антихипертензивен ефект со Ксалек.

Употреба кај пациенти од црна раса
Антихипертензивниот ефект на кандесартан е помала кај пациентите од црната раса отколку кај другите раси. Кај овие пациенти потребно е прилагодување на дозата на Ксалек, при што може да биде потребна и додатна терапија за контрола на крвниот притисок (види дел 5.1).

Дозирање кај срцева инсуфициенција

Вообичаената почетна доза на Ксалек изнесува 4 mg еднаш на ден. Титрирањето до целната доза од 32 mg еднаш на ден или (највисоката доза) или највисоката доза која се поднесува, се постигнува со дуплирање на дозата во интервали од најмалку 2 недели (види дел 4.4).

Специфични популации на пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти или кај пациентите со деплеција на интраваскуларен волумен и пациентите со пореметување на бубрежната функција и пациенти со благи до умерени нарушувања на хепатална функција.

Истовремена употреба со други лекови

Ксалек може да се употребува истовремено и со други препарати за лекување на срцева инсуфициенција, вклучувајќи ги АКЕ инхибиторите, бета-блокаторите, диуретиците и дигиталис, или во комбинација со овие препарати (види дел 4.4., Посебни мерки на претпазливост и предупредување и види дел 5.1. Фармакодинамија).

Администрација

Ксалек се зема еднаш на ден со или без храна.

Употреба кај деца и адолесценти (под 18 годишна возраст)

Безбедноста и ефикасноста на Ксалек не е испитана кај деца под 18 години во третманот на хипертензија и срцева инсуфициенција. Нема достапни податоци

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон кандесартан или кон било која компонента на лекот.
Бременост (види дел 4.6).

Тешко пореметување на функцијата на хепарот и/или холестаза.
Истовремена употреба на ангиотензин II рецепторни антагонсти (AIIARs), вклучувајќи го и кандесартан цилексетил, или на инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим (ACE), со алискирен кај пациенти со тип 2 дијабетес (Видете дел 4.5).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ



Ренални оштетувања

Како и со другите препарати кои го инхибираат ренин-ангиотензин-алдостерон системот, може да се очекуваат промени во функцијата на бубрезите кај пациентите кои се третирано со Ксалеќ.

Кога Ксалеќ се употребува кај хипертензивни пациенти со пореметена функција на бубрезите, потребно е периодично мониторирање на серумското ниво на калиум и креатинин. Постојат лимитирани податоци за употребата кај пациенти со многу тешки бубрежни оштетувања или кај пациенти со бубрежни оштетувања од краен стадиум ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). Кај овие пациенти дозата на Ксалеќ треба внимателно да се прилагоди према ефектот врз крвниот притисок.

Следењето на состојбата на пациентите со срцева инсуфициенција треба да вклучува периодична проверка на функцијата на бубрезите, посебно кај постарите пациентите над 75 години, и кај пациентите со оштетена бубрежна функција. За време на прилагодувањето на дозата на Ксалеќ, се препорачува мониторирање на серумскиот креатинин и калиум. Во клиничките испитувања кои се правени кај пациенти со срцева инсуфициенција не се вклучени пациенти со вредности на серумскиот креатинин над $265 \mu\text{mol/L}$ ($>3 \text{ mg/dL}$).

Треба да се избегнува истовремена употреба на AIIIRAs, вклучувајќи го и кандесартан цилексетил, или на АКЕ инхибитори, со алискирен, кај пациенти со сериозни бубрежни нарушувања ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$) (Видете дел 4.5).

Истовремена употреба со АКЕ инхибитори кај срцева инсуфициенција

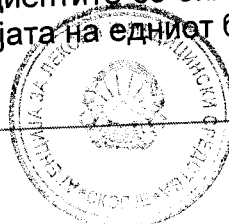
Ризикот од појава на несакани дејства, посебно оштетувањето на бубрежната функција и хипокалемија, може да се зголеми кога Ксалеќ се користи во комбинација со АКЕ инхибитори (види дел 4.8). Пациентите со ваков третман треба да се следат регуларно и со претпазливост.

Хемодијализа

За време на дијализата, крвниот притисок може да биде осетлив на AT_1 -рецепторните блокатори како резултат на редукцијата на плазматскиот волумен и активацијата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Поради тоа, Ксалеќ треба со претпазливост да се прилагодува преку мониторирање на крвниот притисок кај пациентите на хемодијализа.

Ренална артериска стеноза

Лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, вклучувајќи ги и ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIIRAs), може да ја зголемат уреата во крв и серумскиот креатинин кај пациентите со билатерална стеноза на реналната артерија или стеноза на артеријата на едниот бубрег.



Трансплантација на бубрег

До сега не постојат искуства од употребата на Ксалек кај пациенти со трансплантација на бубрег.

Хипотензија

Кај пациентите со срцева инсуфициенција за време на употребата на Ксалек може да се појави хипотензија. Хипотензија може да се појави и кај хипертензивните пациенти со намален интраваскуларен волумен, како што се пациентите кои земаат големи дози на диуретици. Потребна е претпазливост при започнувањето на третманот и корекција на хиповолемијата.

Анестезија и хирургија

Хипотензија може да се појави за време на анестезијата, односно за време на хируршката интервенција кај пациентите кои се лекуваат со антагонисти на ангиотензин II, како резултат на блокадата на ренин-ангиотензин системот. Многу ретко хипотензијата може да биде сериозна така што што да мора интравенски да се администрира течност и/или вазопресори.

Аортна и митрална валвуларна стеноза (обструктивна хипертрофична опструктивна кардиомиопатија)

Како што е случајот и со другите вазодилататори, посебна претпазливост е потребна кај пациентите кои имаат хемодинамска значајна стеноза на аортните и митралните залистоци, или хипертрофична опструктивна кардиомиопатија.

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам по правило не реагираат на антихипертензивите кои делуваат на инхибицијата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Поради тоа кај тие пациенти не се препорачува примена на Ксалек.

Хиперкалиемија

Врз база на искуствата од примената на други лекови кои делуваат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, истовремена примена на Ксалек и диуретици кои штедат калиум, додатоци на калиум, надомест на сол која содржи калиум или други лекови кои може да предизвикаат зголемување на нивото на калиум (пр. хепарин), може да доведе до зголемување на серумскиот калиум кај хипертензивните пациенти. Потребен е мониторинг на нивото на калиум.

Кај пациентите со срцева инсуфициенција третирани со Ксалек, може да дојде до појава на хиперкалиемија. За време на третманот со Ксалек кај пациентите со срцева инсуфициенција, се препорачува да се прават периодични контроли на серумскиот калиум.



Комбинацијата на АКЕ инхибитор, диуретик кој штеди калиум каков што е на пример спиронолактон и Ксалеќ не се препорачува и може да дојде во предвид само после внимателна процена на потенцијалната корист и ризиците.

Двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)
Потребна е претпазливост при истовремена употреба на AIIIRAs, вклучувајќи го и кандесартан цилексетил, со други лекови кои го блокираат системот ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS), како што се АКЕ инхибиторите или алискирен (Видете дел 4.5).

Општо

Кај пациентите кај кои васкуларниот тонус и бубрежната функција воглавно зависат од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (пример кај пациентите со тешка конгестивна срцева инсуфициенција или бубрежни заболувања, вклучувајќи стеноза на реналната артерија), третманот со други лекови кои делуваат на тој систем е поврзан со акутна хипотензија, азотемија, олигурија или поретко, со акутна ренална инсуфициенција. Можноста од појава на слични ефекти не можат да се исклучат при примената на антагонистите на ангиотензин II рецепторите. Како што е тоа случај со било кој антихипертензив, преголемо намалување на крвниот притисок кај пациентите со исхемична кардиопатија или исхемична цереброваскуларна болест може да доведе до инфаркт на миокардот или мозочен удар.

Посебни предупредувања поврзани со ексципиентите
Ксалеќ содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни пореметувања на неподносливост на галактоза, дефицит на Lapp lactase или глюкоза-галактоза малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ОБЛИЦИ НА ИНТЕРАКЦИИ

За време на клиничките фармакокинетски студии, испитувани се хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, орални контрацептиви (etinilestradiol/levonorgestrel), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не се забележани клинички значајни фармакокинетски интеракции со овие лекови.

Истовремената употреба на диуретици кои штедат калиум, додатоци на калиум, надомест на сол која содржи калиум или други препарати (пр. хепарин) може да доведе до зголемување на нивото на калиум, Потребен е адекватен мониторинг на на нивото на калиум (види дел 4.4).

Реверзибилно зголемување на серумските концентрации и токсичноста на литиум, било забележано при истовремена примена на литиум со АКЕ инхибитори. Сличен ефект може да се очекува и при истовремена примена на антагонисти на ангиотензин II рецепторите. Употребата на кандесартан со литиум не се препорачува. Во колку комбинацијата е неопходна, препорачлив е внимателен мониторинг на серумскиот литиум.



Кога антагонистите на ангиотензин II рецепторите се применуваат истовремено со нестероидните антиинфламаторни лекови (пр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина >3 g на ден и неселективни нестероидните антиинфламаторни лекови), може да дојде до ослабување на антихипертензивниот ефект.

Како и со другите АКЕ инхибитори, истовремената примена на антагонистите на ангиотензин II рецепторите и нестероидните антиинфламаторни лекови може да доведе до зголемување на ризикот од влошување на функцијата на бубрезите, вклучувајќи можна акутна ренална инсуфициенција и зголемено ниво на серумски калиум, посебно кај пациентите со веќе постоечка слаба бубрежна функција. Оваа комбинација треба со посебна претпазливост да се применува, посебно кај постарите пациенти. На почетокот на истовремената терапија пациентите треба адекватно да се хидрираат, при што треба да се следи и бубрежната функција, додека покасно функцијата на бубрезите треба периодично да се следи.

Двојна блокада на RAAS со AIIIRAs, АКЕ инхибитори или алискирен

Истовремената употреба на AIIIRAs, вклучувајќи го и кандесартан цилексетил со други лекови кои влијаат на RAAS е поврзана со поголема зачестеност на несаканите дејства како што се хипотензија, хиперкалиемија и промени во бубрежната функција во споредба со примена на само еден лек кој делува на RAAS. Се препорачува мониторинг на крвниот притисок, бубрежната функција и електролитите кај пациенти кои се на терапија со кандесартан цилексетил и други лекови кои влијаат на RAAS (Видете го делот 4.4).

Истовремена употреба на AIIIRAs вклучувајќи го и кандесартан цилексетил или АКЕ инхибитори со алискирен, треба да се избегнува кај пациенти со сериозни ренални нарушувања (GFR < 30 ml/min) (Видете го делот 4.4).

Истовремена употреба на AIIIRAs вклучувајќи го и кандесартан цилексетил или АКЕ инхибитори со алискирен, е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес тип 2 (Видете го делот 4.3).

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Поради механизмот на дејство на ангиотензин II антагонистите, ризикот по фетусот не може да се исклучи. *In utero* експозицијата на АКЕ инхибитори (специфична класа на лекови кои делуваат на RAAS) во текот на вториот и третиот триместар може да предизвика оштетување на фетусот и негова смрт. Освен тоа, ретроспективните податоци покажуваат дека употребата на АКЕ инхибитори во првиот триместар од бременоста била пропратена со потенцијален ризик од дефекти при раѓање. Регистрирани се случаи на спонтан абортус, олигохидрамнион и ренална дисфункција кај новороденото кај бремени жени кои ненамерно о земале ангиотензин II антагонистот валсартан. Како и сите други лекови кои директно делуваат на RAAS,



кандесартан цилексетил не треба да се користи во текот на бременоста (види дел 4.3 Контраиндикации) или кај жени кои планираат да останат бремени. Здравствените работници при препишувањето на било кој лек кој делува на RAAS треба да ги информираат жените кои се во репродуктивен период за можниот ризик од употребата на овие лекови во текот на бременоста

Доење

Бидејќи нема достапни информации во однос на употребата на Ксалеќ во текот на доењето, Ксалеќ не се препорачува и се преферира алтернативен третман со подобро утврден безбедносен профил за употреба во текот на доењето, посебно кај новороденчињата и предвремено родените деца.

4.7 **ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА**

Ефектот на кандесартан врз способноста за управување со моторно возило или работа со машини не е испитан. При управување со моторно возило или работа со машини, треба да се земе во предвид дека лекот може да предизвика замаеност и умор.

4.8 **НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА**

Третман на хипертензија

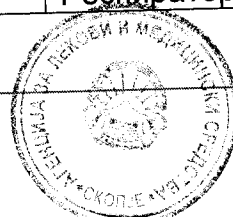
Во контролираните клинички испитувања несаканите дејства кои се регистрирани биле од полесен карактер и минливи. Вкупната инциденца на несакани дејства не покажала поврзаност со дозата или возраста на пациентите. Прекинувањето на третманот поради појавата на несакани дејства бил слична за кандесартан (3.1%) и плацебо (3.2%).

Во вкупната анализа на податоците од клиничките испитувања кај пациенти со хипертензија, несаканите дејства со кандесартан цилексетил биле дефинирани врз основа на инциденцата на инциденцата на несаканите дејства со кандесартан цилексетил кои биле најмалку за 1% поголеми во однос на плацебото. Врз основа на оваа дефиниција, најчесто регистрирани несакани дејства биле замаеност/вртоглавица, главоболка и респираторни инфекции.

Во табелата подолу се прикажани несаканите дејства од клиничките студии и пост-маркетиншкото искуство.

Честотата на несаканите дејства е рангирана на следниов начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100 < 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000 < 1/100$), ретки ($\geq 1/10000 < 1/1000$) и многу ретки ($< 1/10000$), вклучувајќи и изолирани случаи..

Систем Орган Класа	Честота	Несакани дејства
Инфекции и инфестации	Често	Респираторни инфекции



Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Многу ретко	Леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза
Метаболни и нутритивни нарушувања	Многу ретко	Хиперкалиемија, хипонатремија
Пореметување на нервниот систем	Често	Замаеност/вртоглавица, главоболка
Репираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Многу ретко	Кашлица
Гастроинтестинални нарушувања	Многу ретко	Мачнина
Хепатобилијарни нарушувања	Многу ретко	Зголемување на хепаталните ензими, абнормална хепатална функција или хепатитис
Кожни и поткожно ткивни нарушувања	Многу ретко	Ангиоедем, раш, уртикарија, пруритус
Мускулоскелетни и сврзно ткивни нарушувања	Многу ретко	Болка во грбот, артралгија, миалфија
Ренални и уринарни нарушувања	Многу ретко	Ренални оштетувања, вклучувајќи ренална инсуфициенција кај осетливи пациенти (види дел 4.4)

Лабораториски анализи

Општо земено, не е забележан клинички значаен ефект на кандесартна цилексетил на рутинските лабораториски параметри. Како што е случај и со другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, забележано е мало намалување на вредностите на хемоглобин. Обично не се потребни рутински лабораториски контроли кај пациентите кои примаат Ксалеќ. Кај пациентите со оштетена функција на бубрезите се препорачуваат периодични контроли на серумскиот калиум и нивото на креатинин.

Третман на срцева инсуфициенција

Појавата на несакани дејства од примената на Ксалеќ кај пациентите со срцева инсуфициенција, била во склад со фармаколошкиот профил на лекот и здравствената состојба на пациентот. Во клиничката студија CHARM, биле споредувани кандесартан цилексетил во доза до 32 mg (n=3 803) со плацебо (n=3 796), при што е покажано дека прекинување на третманот поради појава на несакани дејства се јавило кај 21% од пациентите од групата кои примале кандесартан цилексетил, односно 16.1% кај пациентите кои примале плацебо. Најчесто регистрирани несакани дејства биле хиперкалиемија, хипотензија и бубрежни оштетувања. Овие несакани дејства биле почести кај пациентите постари од 70 години, дијабетичарите или пациентите кои примале и други лекови кои делуваат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, посебно АКЕ инхибитори и/или спиронолактон.



Во табелата подолу се прикажани несаканите дејства од клиничките студии и пост-маркетиншкото искуство.

Систем Орган Класа	Честота	Несакани дејства
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Многу ретко	Леукопенија, неутропенија и агранулоцитоза
Метаболни и нутритивни нарушувања	Често	Хиперкалиемија
Пореметување на нервниот систем	Многу ретко	Замаеност/вртоглавица,
Васкуларни нарушувања	Често	Хипотензија
Репираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Многу ретко	Кашлица
Гастроинтестинални нарушувања	Многу ретко	Мачнина
Хепатобилијарни нарушувања	Многу ретко	Зголемување на хепаталните ензими, абнормална хепатална функција или хепатитис
Кожни и поткожно ткивни нарушувања	Многу ретко	Ангиедем, раш, уртикарија, пруритус
Мускулоскелетни и сврзно ткивни нарушувања	Многу ретко	Болка во грбот, артралгија, миалгија
Ренални и уринарни нарушувања	Често	Ренални оштетувања, вклучувајќи ренална инсуфициенција кај осетливи пациенти (види дел 4.4)

Лабораториски анализи

Хиперкалиемија и ренални оштетувања се чести кај пациентите третирани со Ксалек при третман на срцева инсуфициенција.

Кај пациентите со оштетена функција на бубрезите се препорачуваат периодични контроли на серумскиот калиум и нивото на креатинин (види дел 4.4).

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Врз база на фармаколошките особини, главната манифестација на симптомите на предозирање се хипотензија и замаеност. Према индивидуалните прикази на случаи на предозирање (до најмногу 672 mg кандесартан цилексетил), опоравувањето на пациентите доминира без некои потешкотии.



Третман

Доколку се појави симптоматска хипотензија, потребно е да се воведат симптоматски третман и надзор на виталните знаци. Пациентот треба да се постави во легната положба со подигнати нозе. Ако тоа не е доволно, потребно е да се зголеми плазматскиот волуменот со администрирање на изотоничен раствор во облик на инфузија. Доколку овие мерки не се доволни треба да се примени симптоматски третман. Кандесартан цилексетил не може да се елиминира со хемодијализа.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотераписка група:

Антагонист на ангиотензин II, АТC код C09CA06.

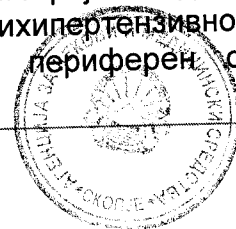
Ангиотензин II е главен вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостерон системот и игра главна улога во патофизиологијата на хипертензијата, срцевата инсуфициенција и другите кардиоваскуларни пореметувања. Игра улога и во патогенезата на хипертрофијата и оштетувањето на органите. Главните физиолошки ефекти на ангиотензин II, како што се вазоконстрикција, стимулација на алдостерон, регулација на хомеостазата на водата и солта и стимулација на клеточниот раст, се посредувани преку тип 1 (AT₁) рецепторите.

Кандесартан цилексетил претставува пролек наменет за перорална апликација. Брзо се претвора во активна супстанца, candesartan, и тоа со хидролиза на естрите за време на апсорпцијата од гастро-интестиналниот тракт. Кандесартан е антагонист на ангиотензин II рецепторите, кој селективно со цврста врска се врзува за AT₁ рецепторите, и бавно се одвојува од него. Кандесартан нема агонистичко дејство.

Кандесартан не го инхибира АКЕ, кој го претвора ангиотензин I во ангиотензин II, и не го разградува брадикининот. Нема ефект на АКЕ, брадикининот и супстанција P. Во контролираните клинички испитувања во кои се споредувале кандесартан и АКЕ инхибиторите, инциденцата на сува кашлица била пониска кај пациентите кои примале кандесартан цилексетил. Кандесартан не се врзува, ниту ги блокира, другите хормонски рецептори или јонски канали кои се важни за кардиоваскуларната регулација. Блокирањето на ангиотензин II (AT₁) рецепторите, резултира во дозно зависно зголемување на нивото на ренин, ангиотензин I и ангиотензин II во плазмата, и намалување на концентрациите на алдостерон во плазмата.

Хипертензија

Кај хипертензијата, кандесартан предизвикува долготрајно и дозно зависно намалување на артерискиот крвен притисок. Антихипертензивното дејство произлегува од намалувањето на системскиот периферен отпор, без



рефлексно зголемување на срцевата фреквенција. Нема знаци за тешка или изразена хипотензија после првата доза или така наречениот rebound ефект после престанувањето на земањето на лекот.

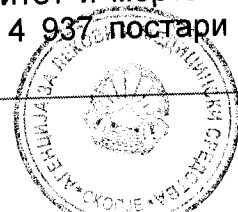
После администрација на една доза кандесартан цилексетил, антихипертензивниот ефект настапува во тек на 2 часа. Со континуирана администрација, намалувањето на крвниот притисок со било која доза, генерално се постигнута во тек на 4 недели и се одржува за време на целиот третман. Према резултатите на една мета-анализа, додатниот ефект од зголемувањето на дозата од 16 mg на 32 mg еднаш на ден во просек бил многу мал. Земајќи ги во предвид интре-индивидуалните разлики, кај некои од пациентите може да се очекува натрпосечен ефект. Кандесартан цилексетил, администриран еднаш на ден, ефикасно го намалува крвниот притисок во тек на 24 часа, со мали разлики помеѓу максималниот и минималниот ефект во интервал помеѓу две дози. Антихипертензивното дејство и подносливоста на кандесартан и лосартан се компарирани во две рандомизирани, дупло-слепи клинички испитувања на вкупно 1268 пациенти со лесна до умерена хипертензија. Најмалото намалување на крвниот притисок (систолен/дијастолен) изнесувало 13.1/10.5 mmHg со кандесартан цилексетил во доза од 32 mg, и 10.0/8.7 mmHg со losartan kalium во доза од 100 mg еднаш на ден (разликата во намалување на крвниот притисок изнесувала 3.1/1.8 mmHg, $p < 0.0001$ / $p < 0.0001$).

Кога кандесартан цилексетил се зема во комбинација со hydrochlorothiazide, редуцијата на крвниот притисок е адитивна. Зголемен антихипертензивен ефект се постигнува и при истовремената примена на кандесартан цилексетил со амлодипин или фелодипин.

Лековите кои го блокираат ренин-ангиотензин-алдостерон системот имаат помалку изразено антихипертензивно дејство кај пациентите од црната раса (обично тоа е популација со пониски вредности на ренин), во однос на останатите. Тоа се однесува и на кандесартан. Во едно отворено клиничко испитување изведено на 5 156 пациенти со дијастолна хипертензија, степенот на намалувањето на крвниот притисок за време на лекувањето со кандесартан, бил значајно помал кај пациентите од црната раса во однос на пациент со друга боја на кожата (14.4/10.3 mmHg према 19.0/12.7 mmHg, $p < 0.0001$ / $p < 0.0001$).

Кандесартан го зголемува протокот низ бубрегот, и или нема ефект на брзината на гломеруларната филтрација, или ја зголемува, додека реналниот васкуларен отпор и филтрациската фракција се намалува. Во 3-месечна клиничка студија изведена на хипертензивни пациенти со тип 2 diabetes mellitus и микроалбуминурија, антихипертензивниот третман со кандесартан го намалил излачувањето на албумин (односот албумин/креатинин, средна вредност 30%, 95% конфиденс интервал 15-42%). До сега нема податоци за ефектот на кандесартан во прогресот на дијабетичната нефропатија.

Ефектите на кандесартан цилексетил во доза од 8 mg до 16 mg (средно 12 mg), еднаш на ден, на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет, биле евалуирани во рандомизирана клиничка студија на 4 937 постари пациенти



(од 79 до 89 години; 21% имале 80 или повеќе години) со лесна до умерена хипертензија во тек на средно 3.7 години (Study on Cognition and Prognosis in Elderly). Пациентите примале кандесартан цилексетил или плацебо и по потреба и друга антихипертензивна терапија. Крвниот притисок бил намален од 166/90 на 145/80 mmHg во групата на пациенти кои примале кандесартан, додека од 167/90 на 149/82 mmHg во контролната група. Немало статистички значајна разлика во однос на примарната цел на студијата, поголеми кардиоваскуларни несакани дејства (кардиоваскуларна смртност, мозочен удар и инфаркт на миокардот кои немале смртен исход). Во групата на пациенти кои примале кандесартан имало 26.7 несакани дејства на 1000 пациенти-годишно, додека во контролната група имало 30.0 несакани дејства на 1000 пациенти-годишно (релативен ризик од 0.89, 95% CI 0.75 до 1.06, $p=0.19$).

Срцева инсуфициенција

Третманот со кандесартан цилексетил ја намалува смртноста и хоспитализацијата како резултат на срцевата инсуфициенција, како и ги подобрува симптомите кај пациентите со систолна дисфункција и пореметена лева вентрикуларна систолна функција, според резултатите добиени од CHARM (Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) програмот.

Овој мултинационален, плацебо контролиран, дупло-слеп студијски програм кои вклучува пациенти со хронична срцева инсуфициенција (CHF), функционално класифицирани према NYHA од II до IV класа, се состол од три одвоени студии: CHARM-Alternative ($n=2.028$) со пациенти кај кои лево вентрикуларната истисна фракција (LVEF) изнесувала $\leq 40\%$ и не биле лекувани со АКЕ инхибитори поради не поднесување (воглавно поради кашлицата, 72%), CHARM-Added ($n=2.548$) со пациенти кај кои LVEF изнесувала $\leq 40\%$ и биле лекувани со АКЕ инхибитори и CHARM-Preserved ($n=3.023$) со пациенти кај кои LVEF изнесувала $> 40\%$. Пациентите кои примале оптимална терапија за срцева инсуфициенција на почетокот на испитувањето биле рандомизирани во две групи. Едната група примале плацебо, а другата кандесартан цилексетил (титрирана од 4 mg или 8 mg еднаш на ден до 32 mg еднаш на ден или до најголемата добро поднослива доза, средна вредност на дозата изнесувала 24 mg) со средно време на пратење од 37.7 месеци. После 6 месеци од третманот 63% од пациентите кои сеуште примале кандесартан цилексетил (89%) ја примале целната доза од 32 mg.

Во CHARM-Alternative студијата, кандесартан во споредба со плацебо покажал значајно намалување на кардиоваскуларната смртност или прва хоспитализација поради срцева инсуфициенција (процена на ризик (HR) 0.77, 95% CI 0.67-0.89, $p < 0.001$), која била прва комбинирана цел на студијата. Тоа одговара на намалување на релативниот ризик од 23%. Во тек на студијата требало да се лекуваат 14 пациенти како би се спречила една смрт поради кардиоваскуларни проблеми или една хоспитализација поради срцева инсуфициенција. Во другата комбинирана цел на студијата-смртност од било која причина или прва хоспитализација поради срцева инсуфициенција, исто



била сигнификантно намалена со кандесартан (HR 0.80, 95% CI 0.70-0.92, $p < 0.001$). Исто така и морталитетот и морбидитетот (хоспитализација поради срцева инсуфициенција) како компоненти на комбинирани цели на студијата, придонеле за поволните ефекти на кандесартанот. Третманот со кандесартан цилексетил, резултирал со подобрување на NYHA функционалната класа ($p=0.008$).

Во CHARM-Added студијата, кандесартан во споредба со плацебо покажал значајно намалување на кардиоваскуларната смртност или прва хоспитализација поради срцева инсуфициенција (процена на ризик (HR) 0.85, 95% CI 0.75-0.96, $p < 0.011$). Тоа одговара на намалување на релативниот ризик од 15%. Од кандесартан пациентите 37.9% (95CI:35.2 до 40.6) и плацебо пациентите 42.3% (95CI:39.6 до 45.1) стигнале до крајната цел, со абсолютна разлика од 4.4% (95%CI:8.2 до 0.6).

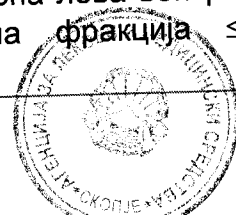
Во тек на студијата требало да се лекуваат 23 пациенти како би се спречила една смрт поради кардиоваскуларни проблеми или една хоспитализација поради срцева инсуфициенција. Во другата комбинирана цел на студијата-смртност од било која причина или прва хоспитализација поради срцева инсуфициенција, исто била сигнификантно намалена со кандесартан (HR 0.87, 95% CI 0.78-0.98, $p < 0.021$). Од кандесартан пациентите 42,29% (95CI:39.5 до 45.0) и плацебо пациентите 46.1% (95CI:43,4 до 48.9) стигнале до крајната цел, со абсолютна разлика од 3,9% (95%CI:7,8 до 0.1). Исто така и морталитетот и морбидитетот (хоспитализација поради срцева инсуфициенција) како компоненти на комбинирани цели на студијата, придонеле за поволните ефекти на кандесартанот. Третманот со кандесартан цилексетил, резултирал со подобрување на NYHA функционалната класа ($p=0.020$).

Во CHARM-Preserved студијата, не е постигната статистички значајно намалување на првата комбинирана цел-кардиоваскуларната смртност или прва хоспитализација поради срцева инсуфициенција (HR 0.89, 95% CI 0.77-1.03, $p=0.118$).

Морталитетот од било која причина не бил статистички значаен кога се испитувал одвоен во секоја од трите CHARM студии. Меѓутоа морталитетот од било која причина, бил испитуван и во обединетите студии CHARM-Alternative и CHARM-Added (HR 0.88, 95% CI 0.79-0.98, $p=0.018$) како и во сите три студии заедно (HR 0.91, 95% CI 0.83-1.00, $p=0.055$).

Поволните ефекти на кандесартан на кардиоваскуларниот морталитет и хоспитализацијата поради срцева инсуфициенција биле конзистентни без разлика на возраста и полот на пациентите како и истовремената примена на лекови. Кандесартан бил ефикасен и кај пациентите кои истовремено примале бета-блокатори и АКЕ инхибитори, а ефектот се задржал без разлика дали пациентите примале АКЕ инхибитори во дози према препорачаните тераписки водичи.

Кај пациентите со срцева инсуфициенција и пореметена лева вентрикуларна систолна функција (лева вентрикуларна ејекциона фракција $\leq 40\%$),



кандесартан го намалува системскиот васкуларен отпор и белодробниот капиларен притисок, ја зголемува активноста на ренин во плазмата и концентрацијата на ангиотензин II и го намалува нивото на алдостерон.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција и дистрибуција

После перорална администрација кандесартан цилексетил се конвертира во активната супстанца candesartan. Апсолутната биорасположивост на кандесартан изнесува приближно 40% после примена на перорален раствор на кандесартан цилексетил. Релативната биорасположивост на таблетите во споредба со пероралниот раствор изнесува приближно 34%, со многу мали варијабилитет. Калкулираната апсолутна биорасположивост на таблетите изнесува 14%. Просечната максимална концентрација во плазмата (C_{max}) се постигнува за 3 до 4 часа после земањето на таблетата. Концентрацијата на кандесартан во плазмата расте линеарно со зголемувањето на дозата во терапевскиот дозен интервал. Не се приметени разлики во фармакокинетиката на кандесартан во однос на полот. На површината под кривата на концентрација во однос на времето (AUC) на кандесартан, храната нема значаен ефект.

Кандесартан се врзува за протеините во плазмата (повеќе од 99%). Привидниот волумен на дистрибуција на кандесартан изнесува 0.1 l/kg.

Храната не влијае на биорасположивоста на кандесартан.

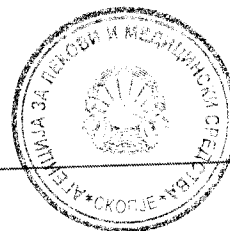
Метаболизам и елиминација

Кандесартан воглавно се елиминира како непроменет преку урината и жолчката, а само мал дел се елиминира по пат на хепатален метаболизам (CYP2C9). Достапните интеракциони студии покажуваат дека нема ефект на CYP2C9 и CYP3A4. Врз основа на податоците од In vitro студиите, не се очекуваат In vivo интеракции со лекови чиј метаболизам зависи од цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4.

Терминалниот полуживот на кандесартан изнесува 9 часа. Нема акумулација после повеќекратно дозирање.

Вкупниот клиренс на кандесартан во плазмата изнесува 0.37 ml/min/kg, а реналниот клиренс околу 0.19 ml/min/kg. Кандесартан се излучува преку гломеруларна филтрација и активна тубуларна секреција. После перорална доза на радиоактивно ¹⁴C означен кандесартан цилексетил, забележано е дека приближно 26% од дозата се излучува во урината во облик на кандесартан, а 70% како неактивни метаболити. Приближно 56% од дозата се нашло во фецесот во облик на кандесартан, а 10% во облик на неактивен метаболит.

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти



Кај постарите пациенти (над 65 години), забележано е зголемување на St_{ax} и AUC на кандесартан за приближно 50%, односно 80% во споредба со помладите пациенти. Меѓутоа, реакцијата на крвниот притисок и инциденцата на појава на несакани дејства после земањето на Ксалек, биле слични кај постарите и помладите пациенти (види дел 4.2).

Кај пациентите со лесно до умерено оштетување на бубрежната функција, St_{ax} и AUC на кандесартан биле зголемени во тек на повеќекратното дозирање за 50%, односно 70% додека $t_{1/2}$ не се променил, во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција. Промените кај пациентите со тешко оштетување на бубрежната функција за истите показатели изнесувале приближно 50% односно 110%. Терминалниот $t_{1/2}$ на кандесартан приближно се дуплирал кај пациентите со тешки оштетувања на бубрежната функција. Кај пациентите на хемодијализа AUC-то на кандесартан имал слични вредности како кај пациентите со тешки оштетувања на бубрежната функција.

Во две студии, во кои биле вклучени пациенти со благи до умерени хепатални оштетувања, регистрирано е зголемување на просечните вредности на AUC на кандесартан од приближно 20% во една студија и 80% во другата студија (види дел 4.2.). Нема искуства кај пациенти со тешки хепатални оштетувања.

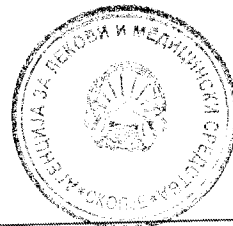
5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Не постојат докази за абнормалната системска токсичност или токсичност на поедини органи во клинички релевантни дози. Во претклиничките испитувања на безбедноста, кандесартан применет во големи дози имал ефект на бубрезите и на параметрите на црвените крвни клетки кај глувците, стаорците, кучињата и мајмуните. Кандесартан предизвикал намалување на вредностите на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите на бубрезите (како што се интерстициски нефритис, тубуларна дистензија, базофилни тубули; зголемена концентрација на уреа и креатинин) биле предизвикани од кандесартан, што би можело да се препише на хипотензивниот ефект кој доведува до промена на реналната перфузија. Освен тоа, кандесартан предизвикува хиперплазија/хипертрофија на јукстагломеруларните клетки. Се смета дека тие промени настанале како резултат на фармаколошкото дејство на кандесартан. За терапевските дози на кандесартан кај луѓето, хиперплазијата/хипертрофијата на јукстагломеруларните клетки нема значење.

Фетотоксичност е забележана во покасната фаза на бременоста (види дел 4.6.).

Податоците од *in vitro* и *in vivo* тестирањата за мутагеност, покажале дека кандесартан нема мутаген или кластоген ефект во услови на клиничка употреба.

Нема докази за канцерогеност на кандесартан.



6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

- Лактоза монохидрат
- Пченкарен скроб
- Повидон К 30
- Карагинан
- Кроскармелоза натриум
- Магнезиум стеарат
- Црвен железен оксид (Е 172) (само за таблетите од 8 mg, 16 mg и 32 mg)
- Титаниум диоксид (Е 171) (само за таблетите од 8 mg, 16 mg и 32 mg)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

2 години од датумот на производство

Лекот не смее да се употребува по истекот на рокот на траење означен на пакувањето.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот се чува во оригиналното пакување.
Лекот се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

28 таблети од 4 mg, 8 mg, 16 mg или 32 mg спакувани во алуминиум/алуминиумски блистери.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2015 година

