

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кандесартан - ВЕРТЕКС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Кандесартан - ВЕРТЕКС

Международное непатентованное или группировочное наименование: кандесартан

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

Дозировка 8 мг

действующее вещество: кандесартана цилексетил – 8,00 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 39,90 мг; крахмал кукурузный – 10,40 мг; кармеллоза кальция (карбоксиметилцеллюлоза кальция) – 2,80 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 1,95 мг; макрогол 8000 (полиэтиленгликоль 8000) – 1,30 мг; магния стеарат – 0,65 мг.

Дозировка 16 мг

действующее вещество: кандесартана цилексетил – 16,00 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 79,80 мг; крахмал кукурузный – 20,80 мг; кармеллоза кальция (карбоксиметилцеллюлоза кальция) – 5,60 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 3,90 мг; макрогол 8000 (полиэтиленгликоль 8000) – 2,60 мг; магния стеарат – 1,30 мг.

Дозировка 32 мг

действующее вещество: кандесартана цилексетил – 32,00 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 159,60 мг; крахмал кукурузный – 41,60 мг; кармеллоза кальция (карбоксиметилцеллюлоза кальция) – 11,20 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 7,80 мг; макрогол 8000 (полиэтиленгликоль 8000) – 5,20 мг; магния стеарат – 2,60 мг.

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской (дозировка 8 мг) и с фаской и крестообразной риской (дозировки 16 мг и 32 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Ангиотензина II рецепторов антагонист.

Код АТХ

C09CA06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ангиотензин II – основной гормон ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, который играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, сердечной

недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Основными физиологическими эффектами ангиотензина II являются вазоконстрикция, стимуляция продукции альдостерона, регуляция водно-электролитного гомеостаза и стимуляция клеточного роста. Все эти эффекты опосредованы взаимодействием ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами первого типа (АТ₁-рецепторы).

Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II I типа (АТ₁-рецепторов). Кандесартан не ингибирует ангиотензин, превращающий фермент (АПФ), который осуществляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II и разрушает брадикинин; не влияет на АПФ и не приводит к накоплению брадикинина или субстанции Р. При сравнении кандесартана с ингибиторами АПФ развитие кашля реже встречалось у пациентов, получавших кандесартан. Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно - сосудистой системы. В результате блокирования АТ₁-рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови.

Артериальная гипертензия

При артериальной гипертензии кандесартан вызывает дозозависимое длительное снижение артериального давления (АД). Антигипертензивный эффект кандесартана обусловлен снижением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Не отмечалось случаев выраженной артериальной гипотензии после приема первой дозы кандесартана, а также синдрома отмены (синдром «рикошета») после прекращения терапии.

Начало антигипертензивного действия после приема первой дозы кандесартана обычно развивается в течение 2-х часов. На фоне продолжающейся терапии кандесартаном в фиксированной дозе максимальное снижение АД обычно достигается в течение 4-х недель и сохраняется на протяжении лечения. Кандесартан, назначаемый один раз в сутки, обеспечивает эффективное и плавное снижение АД в течение 24 часов с незначительными колебаниями АД в интервалах между приемами очередной дозы препарата. Применение кандесартана совместно с гидрохлоротиазидом приводит к усилению антигипертензивного эффекта. Совместное применение кандесартана и гидрохлоротиазида (или амлодипина) хорошо переносится.

Эффективность кандесартана не зависит от возраста и пола пациентов.

Кандесартан увеличивает почечный кровоток и не изменяет или повышает скорость клубочковой фильтрации, тогда как почечное сосудистое сопротивление и фильтрационная фракция снижаются. Прием кандесартана в дозе 8-16 мг в течение 12 недель не оказывает негативного влияния на концентрацию глюкозы и липидный профиль у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Клиническое действие кандесартана на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при приеме в дозе 8-16 мг (средняя доза 12 мг) один раз в сутки исследовалось в ходе рандомизированного клинического исследования с участием 4937 пожилых пациентов (возраст от 70 до 89 лет, 21 % пациентов в возрасте 80 лет и старше) с артериальной гипертензией мягкой и умеренной степени тяжести, получающих терапию кандесартаном в среднем в течение 3,7 лет (исследование SCOPE – исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых пациентов). Пациенты получали кандесартан или плацебо, при необходимости, в комбинации с другими гипотензивными средствами. Оба режима терапии показали эффективное снижение систолического и диастолического АД (с 166/90 до 145/80 мм рт.ст. в группе пациентов, получавших кандесартан, и с 167/90 до 149/82 мм рт.ст. в контрольной группе) на фоне хорошей переносимости. Когнитивная функция и качество жизни сохранялись на хорошем уровне в обеих группах пациентов. Между этими двумя группами пациентов не наблюдалось статистически значимых различий частоты развития сердечно-сосудистых осложнений по

первичной конечной точке, включающей сердечно-сосудистую смерть, развитие нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта. Однако в группе пациентов, получавших кандесартан, риск развития нефатального инсульта был на 28 % ниже, чем в контрольной группе (относительный риск = 0,72, 95 % доверительный интервал 0,53-0,99, $p=0,04$).

Хроническая сердечная недостаточность

Согласно результатам программы клинических исследований CHARM (Кандесартан при хронической сердечной недостаточности – Оценка Снижения Уровня Смертности и Заболеваемости) с участием 7599 пациентов применение кандесартана (средняя доза составила 24 мг/сутки) приводило к снижению частоты смертельных исходов и необходимости в госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности и к улучшению систолической функции левого желудочка. Медиана длительности наблюдения составляла 37,7 месяцев.

В исследовании CHARM-Alternative ($n=2028$) у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 40 %, не получавших ингибитор АПФ из-за непереносимости (в основном из-за кашля – 72 %), комбинированный критерий, включавший смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или первую госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности, был значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо (соотношение рисков = 0,77, 95 % доверительный интервал 0,67-0,89, $p<0,001$). Снижение относительного риска составило 23 %. При этом было отмечено положительное влияние кандесартана и на каждую из составляющих этого комбинированного критерия. Применение кандесартана приводило к улучшению функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA ($p=0,008$).

В исследовании CHARM-Added ($n=2548$) у пациентов со сниженной ФВЛЖ ≤ 40 %, получавших ингибиторы АПФ, комбинированный критерий, включавший смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или первую госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности, был значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо (соотношение рисков = 0,85, 95 % доверительный интервал 0,75-0,96, $p=0,011$), что соответствовало снижению относительного риска на 15 %. Применение кандесартана приводило к улучшению функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA ($p=0,020$).

В исследовании CHARM-Preserved ($n=3023$) у пациентов с ФВЛЖ $> 40\%$ не было выявлено статистически достоверных различий значения комбинированного критерия эффективности, который включал в себя частоту смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний или частоту первой госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, в группах кандесартана и плацебо (соотношение рисков = 0,89, 95 % доверительный интервал 0,77-1,03, $p=0,118$). При этом было отмечено положительное влияние кандесартана на одну из составляющих данного комбинированного критерия – снижение частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности.

В объединенном анализе всех 3-х исследований программы CHARM не было получено достоверных различий частоты смертельных исходов от всех причин в группах кандесартана и плацебо (соотношение рисков = 0,91, 95 % доверительный интервал 0,83 - 1,00, $p=0,055$).

Снижение частоты смертельных исходов или частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности на фоне терапии кандесартаном не зависело от возраста, пола и сопутствующей терапии. Кандесартан также был эффективен у пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы в сочетании с ингибиторами АПФ, при этом эффективность кандесартана не зависела от того, принимает ли пациент оптимальную дозу ингибитора АПФ или нет.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ФВЛЖ $\leq 40\%$, прием кандесартана способствовал снижению ОПСС и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме крови, а также снижению уровня альдостерона.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Быстро превращается в активное вещество – кандесартан – посредством эфирного гидролиза при всасывании из желудочно-кишечного тракта, прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста.

Абсолютная биодоступность кандесартана после приема внутрь раствора кандесартана цилексетила составляет около 40 %. Относительная биодоступность таблетированной формы кандесартана по сравнению с раствором для приема внутрь составляет приблизительно 34 %. Таким образом, расчетная абсолютная биодоступность таблетированной формы кандесартана составляет 14 %.

Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается в среднем через 3-4 часа после приема таблетированной формы кандесартана. При увеличении дозы кандесартана, в рекомендуемых пределах, концентрация повышается линейно.

Прием пищи не оказывает значимого влияния на площадь под кривой «концентрация - время» (AUC), т.е. одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность препарата.

Кандесартан активно связывается с белками плазмы крови ($> 99\%$). Объем распределения кандесартана составляет 0,1 л/кг.

Метаболизм и выведение

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и желчью в неизменном виде, и лишь в незначительной степени метаболизируется в печени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) кандесартана составляет приблизительно 9 ч. Кумуляция в организме не наблюдается. Общий клиренс кандесартана составляет около 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс – около 0,19 мл/мин/кг. Почечная экскреция кандесартана осуществляется путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При приеме внутрь радиоактивно-меченого кандесартана около 26 % от введенного количества выводится почками в неизменном виде и 7 % – в виде неактивного метаболита, тогда как в кале обнаруживается 56 % от введенного количества в виде кандесартана и 10 % – в виде неактивного метаболита.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (старше 65 лет) $C_{\max}$ и AUC кандесартана увеличиваются на 50 % и 80 % соответственно, по сравнению с молодыми пациентами. Однако гипотензивный эффект и частота возникновения побочных эффектов при применении кандесартана не зависят от возраста пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек $C_{\max}$ и AUC кандесартана увеличивались на 50 % и 70 % соответственно, тогда как $T_{1/2}$ кандесартана не изменяется по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек $C_{\max}$ и AUC кандесартана увеличивались на 50 % и 110 % соответственно, а $T_{1/2}$ кандесартана увеличивался в 2 раза. У пациентов, находящихся на гемодиализе, были выявлены такие же фармакокинетические параметры кандесартана, как у пациентов с нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

В двух исследованиях с участием пациентов с легким или умеренным нарушением

функции печени отмечалось повышение среднего значения AUC кандесартана, примерно на 20 % в одном исследовании и на 80 % – в другом (см. раздел «Способ применения и дозы»). Опыт применения у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

Показания к применению

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение ФВЛЖ $\leq 40\%$) – в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ (см. раздел «Фармакодинамика»).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к кандесартану или другим компонентам препарата;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- нарушения функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин);
- гемодиализ;
- состояние после трансплантации почки в анамнезе;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- гемодинамически значимый стеноз аортального и/или митрального клапанов;
- цереброваскулярные нарушения ишемического генеза и ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- гиперкалиемия;
- сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК);
- первичный гиперальдостеронизм (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям);
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата кандесартан во время беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Пациентки, принимающие кандесартан, должны быть предупреждены об этом до планирования беременности, чтобы они могли обсудить альтернативные варианты терапии со своим лечащим врачом.

В случае наступления беременности терапия препаратом кандесартан должна быть немедленно прекращена и, при необходимости, назначена альтернативная терапия.

Препараты, оказывающие прямое действие на РААС, при применении во время беременности могут вызывать нарушения развития плода или оказывать негативное действие на новорожденного, вплоть до летального исхода.

Известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II может вызвать нарушения в развитии плода (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление оксификации костей черепа) и развитие осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Период грудного вскармливания

В настоящее время не известно, проникает ли кандесартан в грудное молоко. Однако в исследованиях на животных было показано, что кандесартан выделяется с молоком лактирующих крыс. В связи с возможным нежелательным действием на грудных детей кандесартан не следует применять в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат кандесартан следует принимать один раз в сутки, независимо от приема пищи.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата составляет 8 мг один раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение АД, рекомендуется увеличить дозу до 16 мг один раз в сутки. Максимальный гипертензивный эффект достигается в течение 4 недель от начала лечения. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить АД после 4 недель приема препарата кандесартан в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг один раз в сутки.

Терапия должна корректироваться в соответствии с уровнем АД.

В случае если терапия препаратом кандесартан не приводит к снижению АД до оптимального уровня, рекомендуется изменить схему лечения.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста нет необходимости в коррекции начальной дозы препарата кандесартан.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени (КК 30-80 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза препарата составляет 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг). Дозу следует титровать в зависимости от терапевтического эффекта препарата.

Клинический опыт применения кандесартана у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) ограничен (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендуется начинать лечение с суточной дозы 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг) один раз в сутки. Возможно увеличение дозы при необходимости. Кандесартан противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом (см. раздел «Противопоказания»).

Сопутствующая терапия

Применение кандесартана совместно с диуретиками тиазидного типа (например, гидрохлоротиазидом) может усилить антигипертензивный эффект.

Пациенты со сниженным ОЦК

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг) один раз в сутки.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг) один раз в сутки. Повышение дозы до максимальной суточной – 32 мг один раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем ее удвоения с интервалами не менее

2-х недель (см. раздел «Особые указания»).

Особые группы пациентов

Пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушением функции почек, печени или гиповолемией не требуется коррекции начальной дозы препарата.

Применение у детей и подростков

Безопасность и эффективность применения кандесартана у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены (см. раздел «Противопоказания»).

Сопутствующая терапия

Кандесартан можно назначать совместно с другими средствами, применяемыми при терапии ХСН, например, с ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами (см. разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»).

Побочное действие

Артериальная гипертензия

Побочные эффекты кандесартана в ходе клинических исследований носили умеренный и преходящий характер и сопоставимы по частоте с группой плацебо. Общая частота возникновения побочных эффектов на фоне приема кандесартана не зависит от дозы, от пола и возраста пациента. Частота случаев прекращения терапии в связи побочными эффектами была сходной при применении кандесартана (3,1 %) и плацебо (3,2 %).

В ходе объединенного анализа данных проведенных исследований сообщалось о следующих побочных эффектах, часто ($> 1/100$) встречавшихся на фоне приема кандесартана. Описанные побочные эффекты наблюдались с частотой хотя бы на 1 % больше, чем в группе плацебо. По этому определению наиболее часто отмечали головокружение/вертиго, головную боль и респираторные инфекции.

Далее представлены побочные эффекты, отмеченные в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении.

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$;

редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$, включая отдельные сообщения;

частота неизвестна — по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Инфекции и инвазии:

часто — респираторные инфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко — лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

очень редко — гиперкалиемия, гипонатриемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто — головокружение/вертиго, головная боль.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

очень редко — кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень редко — тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих протоков:

очень редко — повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень редко — ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

часто – боль в спине;

очень редко – артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень редко – нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предположенных пациентов (см. раздел «Особые указания»).

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто – слабость.

Лабораторные и инструментальные данные:

в целом, при применении кандесартана не было отмечено клинически значимых изменений стандартных лабораторных показателей. Как и при применении других средств, влияющих или действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может наблюдаться небольшое снижение гемоглобина. Наблюдалось увеличение концентрации креатинина и мочевины, увеличение содержания калия и уменьшение содержания натрия. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) было отмечено несколько чаще при применении кандесартана в сравнении с плацебо (1,3 % против 0,5 %). При применении кандесартана обычно не требуется регулярного контроля лабораторных показателей. Однако у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется периодически контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови.

Хроническая сердечная недостаточность

Побочные эффекты, выявленные на фоне применения кандесартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, соответствовали фармакологическим свойствам препарата и зависели от состояния пациента. В ходе клинических исследований CHARM проводилось сравнение кандесартана в дозах до 32 мг (n=3803) с плацебо (n=3796), 21 % пациентов из группы кандесартана, и 16,1 % пациентов из группы плацебо прекратили лечение из-за возникновения побочных реакций. Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами были гиперкалиемия, выраженное снижение АД и нарушение функции почек. Эти явления были более частыми у пациентов старше 70 лет, пациентов с сахарным диабетом или получающих другие препараты, влияющие на ренин - ангиотензин - альдостероновую систему, в частности, ингибитор АПФ и/или спиронолактон.

Далее представлены побочные эффекты, отмеченные в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко – лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

часто – гиперкалиемия; очень редко – гипонатриемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень редко – головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны сосудов:

часто - выраженное снижение АД.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

очень редко – кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень редко – тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих протоков:

очень редко – повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени или гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень редко – ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

очень редко – боль в спине, артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов (см. раздел «Особые указания»).

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень редко – слабость.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации креатинина и мочевины, повышение содержания калия. Рекомендуется контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в сыворотке крови.

Передозировка

Симптомы

Анализ фармакологических свойств кандесартана позволяет предположить, что основным проявлением передозировки может быть клинически выраженное снижение АД и головокружение. Были описаны отдельные случаи передозировки (до 672 мг кандесартана), закончившиеся выздоровлением пациентов без тяжелых последствий.

Лечение

При развитии клинически выраженного снижения АД необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Следует уложить пациента, приподнять ножной конец кровати. При необходимости следует увеличить ОЦК, например, путем внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Кандесартан не выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

В фармакокинетических исследованиях было изучено сочетанное применение кандесартана с гидрохлортиазидом, варфарином, дигоксином, пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоноргестрел), глибенкламидом, нифедипином и эналаприлом. Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

Кандесартан метаболизируется в печени в незначительной степени (изоферментом CYP2C9). Проведенные исследования по взаимодействию не выявили влияния кандесартана на изоферменты CYP2C9 и CYP3A4, действие на другие изоферменты системы цитохрома P450 не изучено.

Одновременное применение кандесартана с другими гипотензивными средствами потенцирует антигипертензивный эффект.

Опыт применения других лекарственных средств, действующих на РААС, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, и другими средствами, которые могут повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

При сочетанном назначении препаратов лития с ингибиторами АПФ сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и развитии токсических

реакций. Подобные реакции могут встречаться и при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, в связи с чем рекомендуется контролировать концентрацию лития в плазме крови при комбинированном применении этих препаратов.

При совместном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сутки) может отмечаться снижение антигипертензивного эффекта.

Как и при применении ингибиторов АПФ, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП может увеличивать риск нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность, повышение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, особенно у пожилых пациентов и у пациентов со сниженным ОЦК. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек после начала комбинированной терапии и периодически на фоне такой терапии.

Биодоступность кандесартана не зависит от приема пищи.

Особые указания

Нарушение функции почек

На фоне терапии кандесартаном, как и при применении других препаратов, действующих на РААС, у некоторых пациентов могут отмечаться нарушения функции почек.

При применении кандесартана у пациентов с артериальной гипертензией и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) рекомендуется периодически контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови. Клинический опыт применения кандесартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) ограничен. Таким пациентам следует осторожно подбирать дозу препарата кандесартан под тщательным контролем АД.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходимо периодически контролировать функцию почек, особенно у пациентов в возрасте 75 лет и старше, а также у пациентов с нарушением функции почек. При повышении дозы кандесартана, также рекомендуется контролировать содержание калия и концентрацию креатинина.

В клинические исследования кандесартана при хронической сердечной недостаточности не включались пациенты с концентрацией креатинина более 265 мкмоль/л (более 3 мг/дл).

Совместное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности

При применении кандесартана в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития побочных эффектов, особенно нарушения функции почек и гиперкалиемии (см. раздел «Побочное действие»). В этих случаях необходимо тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Гемодиализ

Во время гемодиализа АД может особенно чувствительно реагировать на блокирование АТ₁-рецепторов, вследствие снижения объема плазмы крови и активации ренин – ангиотензин - альдостероновой системы. В связи с чем, пациентам, находящимся на гемодиализе, следует осторожно титровать препарат под тщательным контролем АД.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки препараты, оказывающие влияние на РААС, в частности ингибиторы АПФ, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Подобные эффекты можно ожидать при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Пересадка почки

Клинический опыт применения кандесартана у пациентов, перенесших пересадку почки, ограничен.

Артериальная гипотензия

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии кандесартаном может развиваться артериальная гипотензия. Как и при применении других препаратов, влияющих на РААС, причиной развития артериальной гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией может быть уменьшение ОЦК, как наблюдается у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков. Поэтому в начале терапии следует соблюдать осторожность и, при необходимости, проводить коррекцию гиповолемии.

Двойная блокада РААС при применении препаратов, содержащих алискирен

Не рекомендуется двойная блокада РААС путем комбинирования кандесартана и алискирена, ввиду увеличения риска развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменения функции почек.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел «Противопоказания») и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Общая анестезия и хирургия

У пациентов, получающих антагонисты рецепторов ангиотензина II, во время проведения общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиваться артериальная гипотензия в результате блокады РААС. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей внутривенного введения плазмозамещающих растворов и/или вазопрессоров.

Стеноз аортального и митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При назначении кандесартана пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на РААС. В связи с этим кандесартан не рекомендуется назначать таким пациентам.

Гиперкалиемия

Клинический опыт применения других препаратов, влияющих на систему РААС, показывает, что одновременное назначение кандесартана с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в плазме крови (например, гепарин), может привести к развитию гиперкалиемии у пациентов с артериальной гипертензией.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, на фоне терапии кандесартаном может развиваться гиперкалиемия. При назначении препарата пациентам с хронической сердечной недостаточностью рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в крови, особенно при совместном назначении с ингибиторами АПФ и калийсберегающими диуретиками.

Общие

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек преимущественно зависят от активности РААС (например, пациенты с тяжелой хронической сердечной

недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к препаратам, действующим на РААС. Назначение подобных препаратов сопровождается у этих пациентов резкой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией, и реже – острой почечной недостаточностью. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II. Резкое снижение АД у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями атеросклеротического генеза при применении любых гипотензивных средств может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами не изучалось, но фармакодинамические свойства кандесартана указывают на то, что подобное влияние отсутствует.

При управлении транспортными средствами, механизмами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует учитывать, что при применении препарата может наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость.

Форма выпуска

Таблетки 8 мг, 16 мг и 32 мг.

14, 15, 28 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

14, 28, 30, 56 или 60 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой полимерной натягиваемой с контролем первого вскрытия.

1, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 28 таблеток, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Производитель

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Адрес производства: г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс:

Представитель АО «ВЕРТЕКС»



С. А. Копатько