

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Канарб, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Канарб, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Канарб, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60 мг фимасартана калия (в виде тригидрата)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, лактоза, желтый закат E110, тартразин E102 (см. раздел 4.4).

Канарб, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 120 мг фимасартана калия (в виде тригидрата)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, лактоза, желтый закат E110, тартразин E102 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Канарб, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Шестиугольные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета с риской для деления и гравировкой «B|R» с одной стороны и «FMS 6» с другой. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро белого цвета и оболочка желтого цвета.

Канарб, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Шестиугольные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета с риской для деления и гравировкой «B|R» с одной стороны и «FMS 12» с другой. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро белого цвета и оболочка оранжевого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению.**

Канарб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше для лечения артериальной гипертензии 1 и 2 степени

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

Назначается перорально в дозе 60 мг или 120 мг один раз в сутки.

Рекомендуемая начальная доза фимасартана составляет 60 мг один раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи. Если артериальное давление не удается адекватно контролировать на фоне применения препарата в дозе 60 мг, доза фимасартана может быть увеличена до 120 мг один раз в сутки. Антигипертензивный эффект фимасартана в основном развивается в течение 2 недель, максимальное снижение достигается обычно через 8 – 12 недель терапии. Эффективность применения препарата Канарб в течение более, чем 24 недели не была изучена в клинических исследованиях.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с легкой или среднетяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30 – 80 мл/мин) начальная коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) рекомендованная начальная доза составляет 30 мг один раз в сутки, суточная доза препарата не должна превышать 60 мг. При назначении 30 мг фимасартана следует принимать ½ часть таблетки 60 мг, разделив ее по линии разлома.

Пациентам с почечной недостаточностью, принимающих алискирен, также пациентам, которым проводится гемодиализ, препарат не показан (см. разделы «Противопоказания» и «С осторожностью»).

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с легкой печеночной недостаточностью начальная коррекция дозы препарата не требуется. Применение фимасартана не рекомендуется у пациентов со среднетяжелой или тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «С осторожностью»).

Пациенты со сниженным внутрисосудистым объемом циркулирующей жидкости (например, пациенты, получающие высокие дозы диуретиков)

Для пациентов с повышенным риском гипотензии, например, вследствие уменьшения внутрисосудистого объема циркулирующей жидкости, рекомендуемая начальная доза препарата составляет 30 мг один раз в сутки (см. раздел «С осторожностью»).

Пациенты пожилого возраста

В исследовании для сравнения фармакокинетики у пожилых здоровых добровольцев в возрасте 65 лет или старше и у молодых добровольцев, AUC фимасартана у пациентов старшего возраста увеличивалась на 69 %. Однако, различий по эффективности и безопасности между пожилыми и более молодыми пациентами при сравнении 21 пожилых пациентов (≥65 лет, 9,3 %) из 226 пациентов, получавших фимасартан в клинических исследованиях фазы III, выявлено не было. Поэтому коррекция дозы у пожилых пациентов (возраст ≤65 лет) не требуется, хотя нельзя исключить несколько большую восприимчивость у некоторых пожилых пациентов.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Канарб у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

4.3. Противопоказания.

- гиперчувствительность к фимасартану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период грудного вскармливания, планируемая беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);

- потребность в гемодиализе (отсутствует опыт применения препарата у этой популяции пациентов);
- средне-тяжелые и тяжелые нарушения функции печени (более 7 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- обструкция желчевыводящих путей;
- 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);
- диабетическая нефропатия с одновременным применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»);
- генетические нарушения, такие как непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу);
- возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

У пациентов с уменьшением объема циркулирующей жидкости или солевым истощением (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков, соблюдающих диету с ограниченным употреблением соли, у пациентов с диареей или рвотой) может наблюдаться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно, в случае начала терапии фимасартаном или при увеличении дозы препарата. Уменьшение внутрисосудистого объема циркулирующей жидкости или солевое истощение должны быть скорректированы до начала терапии фимасартаном, либо необходимо начинать терапию с более низкой дозы с последующим ее увеличением. При этом требуется тщательный мониторинг состояния пациентов.

При возникновении симптоматической артериальной гипотензии пациента следует уложить в горизонтальное положение и, при необходимости, начать инфузионную терапию. Прием фимасартана может быть возобновлен после стабилизации артериального давления.

Гиперкалиемия

Лекарственные препараты, которые оказывают влияние на РААС, могут вызвать гиперкалиемию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или почечной недостаточностью. В случае применения фимасартана у этих пациентов рекомендуется регулярный мониторинг уровня калия крови.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с односторонней или двусторонней реноваскулярной гипертензией были отмечены случаи повышения уровней креатинина и азота мочевины в сыворотке на фоне применения антагонистов рецептора ангиотензина II, таких как фимасартан. Хотя, собственно фимасартан не применялся у пациентов с односторонней или двусторонней реноваскулярной гипертензией, в случае такого применения могут возникнуть подобные эффекты.

Двойное ингибирование РААС

При приеме лекарственных препаратов, ингибирующих РААС систему, особенно в случае одновременного их применения с препаратами, которые также могут влиять на РААС, возможно изменение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности у пациентов с повышенной чувствительностью к этим препаратам. Поэтому, двойное ингибирование РААС, т.е., одновременное применение антагониста рецептора

ангиотензина II и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента обычно не рекомендуется. Однако в случае необходимости подобная терапия может проводиться у ряда пациентов после подтверждения ее безопасности.

Артериальная гипотензия

На фоне терапии фимасартаном может возникнуть транзиторная симптоматическая артериальная гипотензия (например, шок, потеря сознания, одышка). При появлении этих симптомов следует отменить препарат и начать необходимую симптоматическую терапию. Артериальная гипотензия может также развиваться у пациентов, получающих антагонист рецептора ангиотензина II во время анестезии (наркоза) и оперативных вмешательств за счет ингибирования РААС. В очень редких случаях может развиваться тяжелая гипотензия, требующая инфузионной терапии и применения вазопрессоров.

Сердечно-сосудистые заболевания

Как и в случае применения других гипотензивных препаратов, выраженное снижение артериального давления у пациентов с ишемической болезнью сердца или ишемией сосудов головного мозга может ухудшить течение основного заболевания. При лечении этой популяции пациентов необходимо соблюдать особую осторожность.

Пациенты с трансплантацией почки

Отсутствует опыт применения препарата Канарб у пациентов после трансплантации почки.

Пациенты негроидной расы

У пациентов негроидной расы отмечается снижение антигипертензивной эффективности антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Вспомогательные вещества

Тартразин E102

Может вызывать аллергические реакции.

Желтый закат (FCF) E110

Может вызывать аллергические реакции.

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат

Натрий:

Канарб, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 60 мг, то есть по сути не содержит натрия

Канарб, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 120 мг, то есть по сути не содержит натрия

С осторожностью

Следует соблюдать особые меры предосторожности при применении фимасартана у пациентов со следующими состояниями/заболеваниями:

- 1) *Снижение объема циркулирующей жидкости или солевое истощение:* у этих пациентов (например, пациентов, получающих высокие дозы диуретиков) с активированной РААС может наблюдаться симптоматическая артериальная гипотензия в начале терапии фимасартаном или при увеличении дозы препарата. Такие пациенты нуждаются в тщательном мониторинге.
- 2) *Почечная недостаточность:* у пациентов с повышенной чувствительностью к ингибированию РААС могут наблюдаться изменения функции почек. Применение иАПФ или антагонистов рецептора ангиотензина II может сопровождаться развитием олигурии, прогрессирующей уремии и, в редких случаях, острой почечной недостаточностью или

летальным исходом у пациентов, у которых функция почек зависит от активности РААС (например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью).

3) *Реноваскулярная гипертензия*: у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии наблюдается повышенный риск развития тяжелой гипотензии или почечной недостаточности на фоне приема лекарственных препаратов, влияющих на РААС, таких как фимасартан.

4) Как и в случае применения других вазодилататоров, необходимо соблюдать особую осторожность при лечении пациентов со *стенозом аортального или митрального клапана, обструктивной или гипертрофической кардиомиопатией*.

5) *Первичный альдостеронизм*: применение лекарственных средств, ингибирующих ренин-ангиотензиновую систему, как правило, не эффективно. Поэтому назначать фимасартан таким пациентам не рекомендуется.

6) *Гиперкалиемия*.

7) *Пожилые возраст*.

8) *Одновременное применение препаратов лития*.

9) *Ишемическая болезнь сердца*

10) *Цереброваскулярная болезнь*.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Калийсберегающие диуретики и содержащие калий препараты

При одновременном применении фимасартана, как и других лекарственных препаратов, которые оказывают влияние на РААС, и калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона), добавок, содержащих калий, заменителей соли, содержащих калий и лекарственных препаратов, которые могут повышать уровень калия в сыворотке (например, гепарин), возможно повышение уровня калия в сыворотке.

Другие гипотензивные препараты

Снижение артериального давления при приеме фимасартана может усиливаться при одновременном применении с *другими гипотензивными препаратами*, включая диуретики. При предшествующем применении высоких доз диуретиков начало применения фимасартана может сопровождаться чрезмерным снижением артериального давления вследствие уменьшения внутрисосудистого объема циркулирующей жидкости (см. разделы 4.2 и 4.4).

Препараты лития

Обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке и токсические проявления отмечались при назначении лития с иАПФ. В случае комбинированного применения препаратов лития с антагонистами рецептора ангиотензина II такие реакции наблюдались очень редко. Хотя одновременное применение фимасартана с препаратами лития обычно не рекомендуется, при необходимости такой терапии следует осуществлять тщательный мониторинг уровня лития в крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При одновременном применении НПВП (например, ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловой кислоты в дозе ≥ 3 г/сут) с антагонистами рецепторов ангиотензина II может наблюдаться ослабление гипотензивного эффекта. На фоне применения антагонистов рецепторов ангиотензина II в комбинации с ингибитором циклооксигеназы у некоторых пациентов с почечной недостаточностью (например, у пациентов с дегидратацией и у пожилых пациентов с нарушением функции почек) было отмечено усугубление тяжести нарушения выделительной функции (включая развитие острой почечной недостаточности, хотя и обратимое). Поэтому необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении фимасартана с НПВП, особенно, у пожилых пациентов. В этих случаях необходима достаточная гидратация и тщательный мониторинг функции почек.

Гидрохлоротиазид

При одновременном применении фимасартана и гидрохлоротиазида существенного фармакокинетического лекарственного взаимодействия не наблюдалось.

Амлодипин

При одновременном применении фимасартана и амлодипина существенного фармакокинетического лекарственного взаимодействия не наблюдалось.

Кетоконазол

Уровень системного воздействия фимасартана, определенный по площади под кривой «концентрация – время» (AUC), на фоне сопутствующего применения кетоконазола повышался приблизительно в два раза. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении фимасартана и кетоконазола.

Рифампицин или другие ингибиторы белков-переносчиков органических анионов (OATP1B1, OAT1)

Фимасартан не является субстратом для системы переноса ABC, но является субстратом для переносчиков OAT1 и OATP1B1. При одновременном применении фимасартана с рифампицином (ингибитором OATP1B1) наблюдалось увеличение AUC фимасартана приблизительно в 4,6 раза. Поэтому одновременное применение фимасартана с рифампицином не рекомендуется. При комбинированном применении с другими ингибиторами переносчика OATP1B1 (например, циклоспорином), также может наблюдаться увеличение системного воздействия фимасартана, поэтому такие комбинации необходимо назначать с осторожностью.

Варфарин

Одновременное применение фимасартана существенно не влияло на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина.

Аторвастатин

Одновременное применение фимасартана не влияло на AUC аторвастатина и его активных метаболитов. C_{max} аторвастатина и его активных метаболитов в плазме повышались в 1,9 и 2,5 раза, соответственно. Данных о клинической значимости этого взаимодействия нет.

Дигоксин

Одновременное применение фимасартана не влияло на фармакокинетику и клиренс дигоксина, за исключением увеличения C_{max} дигоксина на 30 %. В условиях комбинированной терапии может потребоваться тщательный мониторинг концентрации дигоксина.

Другие антагонисты рецепторов ангиотензина, иАПФ или алискирен

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы блокаторами рецепторов ангиотензина II, иАПФ или алискиреном сопровождается более высоким риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и изменения функции почек (в том числе, острой почечной недостаточности), чем в случае монотерапии. Как правило, следует избегать совместного применения ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. Не следует одновременно применять алискирен и фимасартан у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела.). Не рекомендуется одновременно применять иАПФ и фимасартан, а у пациентов с диабетической нефропатией одновременного применения иАПФ и фимасартана следует избегать (см. раздел 4.3).

Другие случаи лекарственного взаимодействия

Фимасартан не ингибирует и не индуцирует ферменты системы CYP450.

Дети

Эффективность и безопасность фимасартана у пациентов в возрасте 18 лет или менее не установлены.

4.6. Беременность и период грудного вскармливания.

Беременность

Применение препарата Канарб при беременности противопоказано.

Лекарственные препараты, которые оказывают прямое действие на РААС, могут вызывать заболевания и гибель плода и новорожденного в случае терапии препаратом беременной женщины. Применение лекарственных препаратов, оказывающих прямое действие на РААС, во втором и третьем триместрах беременности было ассоциировано с вредным воздействием на плод и новорожденного, включая развитие гипотензии, неонатальной гипоплазии костей черепа, анурией, обратимой и необратимой почечной недостаточностью и летальными исходами. Также было описано маловодие, предположительно, как результат ухудшения функции почек плода. Маловодие было ассоциировано с развитием контрактур конечностей у плода, деформацией костей лицевого черепа и гипоплазией легких. Кроме того, отмечались случаи недоношенности, задержки внутриутробного развития плода и открытого артериального протока, хотя не ясно, были ли эти нарушения вызваны воздействием лекарственного препарата.

Применение препарата Канарб противопоказано у женщин, планирующих беременность. В случае наступления беременности фимасартан необходимо как можно скорее отменить. Такие нежелательные явления, по-видимому, не являются результатом внутриутробного воздействия, ограниченного первым триместром. Следует информировать об этом женщину, получающую антагонист рецептора ангиотензина II в течение только первого триместра беременности. Тем не менее, при наступлении беременности врач должен как можно скорее отменить препарат. Новорожденные, подвергавшиеся внутриутробному воздействию антагонистов рецептора ангиотензина II, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет возникновения гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли фимасартан с грудным молоком женщин, но было выявлено, что фимасартан выделяется с молоком лактирующих крыс. Поэтому кормящим матерям не рекомендуется применение фимасартана. Необходимо принять решение, следует ли прекратить кормление грудью или отменить фимасартан, учитывая важность терапии препаратом для матери.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Влияние фимасартана (препарата Канарб) на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не изучалось. Однако, иногда на фоне применения гипотензивных препаратов могут возникнуть сонливость и головокружение, поэтому пациентов, принимающих фимасартан, необходимо предупредить о существовании такого риска.

4.8. Нежелательные реакции.

Резюме профиля безопасности

Безопасность фимасартана в корейской популяции была изучена у 406 пациентов из 852 пациентов с эссенциальной гипертензией, которые получали фимасартан в дозах от 60 до 120 мг в течение 4 – 12 недель, и которые были включены в клинические исследования и отобраны для анализа безопасности (т.е., информация о которых составила базу данных по безопасности). 85 пациентов получали фимасартан в течение 6 месяцев или более. Большинство отмеченных нежелательных явлений имели легкую или среднетяжелую степень и преходящий характер, частота возникновения явлений не зависела от дозы препарата. Наиболее часто возникавшими нежелательными явлениями были головная боль и головокружение.

В российской популяции, безопасность фимасартана была изучена у 89 из 179 пациентов с артериальной гипертензией I-II степени, получавших фимасартан в дозе от 60 до 120 мг в течение 12 недель в исследовании с использованием лозартана в качестве препарата сравнения. В данном исследовании отмечались следующие нежелательные реакции, обусловленные применением фимасартана: тошнота у 4 (4,5 %) пациентов, повышение уровня АСТ у 1 (1,1 %) пациента, повышение уровня АЛТ у 1 (1,1 %) пациента, головокружение у 1 (1,1 %) пациента, головная боль у 4 (4,5 %) пациентов, кожный зуд у 1 (1,1 %) пациентов.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 1 перечислены нежелательные реакции (т.е., нежелательные явления, расцененные как определенно связанные, вероятно связанные или возможно связанные с применением фимасартана), зарегистрированные в ходе клинических исследований с применением фимасартана в Коре.

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. Частота встречаемости определяется согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)

Таблица 1. Нежелательные реакции, обусловленные применением фимасартана¹⁾

Классификация по классам систем органов	Частота возникновения ²⁾	Симптомы
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение
	Нечасто	Обморок, седация, мигрень
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Диспепсия, тошнота, рвота, боль в верхних отделах живота
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто	Астения, ощущение инородного тела
Лабораторные и инструментальные данные (отклонения лабораторных показателей)	Нечасто	Повышение АЛТ ³⁾ , повышение АСТ ⁴⁾ , тромбоцитопения, повышение КФК ⁵⁾ в крови
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Кашель
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечные подергивания, мышечная скованность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Зуд, локализованная крапивница
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Приливы, гиперемия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Нечасто	Эректильная дисфункция

1) нежелательные явления, для которых взаимосвязь с применением фимасартана была определенной, вероятной, или возможной.

2) очень часто возникающие ($\geq 1/10$); часто возникающие ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто возникающие ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко возникающие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко возникающие ($< 1/10000$); частота возникновения не известна (не может быть определена по имеющейся информации).

- 3) АЛТ = аланинаминотрансфераза.
4) АСТ = аспаратаминотрансфераза.
5) КФК = креатинфосфокиназа.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Тел.: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20
Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка.

Симптомы

Нет данных о передозировке фимасартана у людей. Наиболее вероятными проявлениями передозировки могут быть гипотензия и тахикардия. Брадикардия может возникнуть как следствие стимуляции парасимпатической нервной системы (блуждающего нерва).

Лечение

В случае возникновения симптоматической гипотензии необходимо проведение поддерживающей терапии. Неизвестно, выводится ли фимасартан из плазмы посредством гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II

код АТХ: C09CA10

Механизм действия

Фимасартан является непептидным антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип AT₁) для приема внутрь.

Ангиотензин II – ключевое эффекторное соединение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая играет важную роль в регуляции артериального давления и патогенезе артериальной гипертензии. Ангиотензин II повышает артериальное давление, за счет выраженного сосудосуживающего влияния и повышения общего периферического сопротивления сосудов, активации выработки эпинефрина, высвобождения альдостерона, влияния на реабсорбцию натрия в дистальных отделах почечных канальцев и увеличения циркулирующего объема крови. Действие его осуществляется через специфические ангиотензиновые рецепторы, при этом основные физиологические эффекты, в том числе и неблагоприятные, опосредуются AT₁-рецепторами. Действие фимасартана обусловлено селективным связыванием с AT₁-рецепторами ангиотензина II: фимасартан не обладает

частичным агонистическим эффектом на рецепторы ангиотензина II, что характерно для пептидных блокаторов рецепторов ангиотензина II (например, саралазина).

Фармакодинамические эффекты

В организме человека фимасартан повышал активность ренина плазмы в сочетании с увеличением концентрации ангиотензина I и II, что подтверждает специфическую блокаду рецепторов ангиотензина II. Так, после однократного перорального применения фимасартана в дозе от 20 до 480 мг, он вызывал увеличение активности ренина плазмы, ангиотензина I и ангиотензина II с максимальным увеличением, как правило, между 6 и 8 ч после введения дозы, которое длительно сохранялось (до 48 ч после приема). При этом связанных с препаратом изменений в активности ангиотензинпревращающего фермента и альдостерона не наблюдалось. Фимасартан увеличивал активность ренина плазмы и концентрации ангиотензина II после многократного, в течение 7 дней, использования 120 и 360 мг в сутки. Максимальное увеличение данных параметров отмечалось, как правило, через 6-8 ч после применения, длительно сохранилось (до 24 ч после приема). Снижение плазменного уровня альдостерона наблюдалось при более длительном приеме фимасартан (в течение 28 дней).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность фимасартана в терапевтических дозах 60 и 120 мг в отношении снижения артериального давления была доказана в сравнительных рандомизированных клинических исследованиях. При этом, было установлено, что артериальное давление при приеме препарата снижается в течение 2 недель от начала лечения, максимальный эффект наблюдается приблизительно через 8 – 12 недель. Фимасартан действует на артериальное давление на протяжении 24 ч, обеспечивая стабильный и гладкий профиль артериального давления, достижению которого также способствует прием фимасартана в одно и то же время суток (для минимизации колебаний давления). При назначении фимасартана на длительный период (24 недели) толерантность к нему не развивалась.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Абсорбция

Фимасартан быстро абсорбируется после перорального применения: интервал времени до достижения пиковой концентрации (TC_{max}) в плазме крови после приёма у здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией составлял 0,5 - 3 ч и 0,5 - 1,3 ч, соответственно. При исследовании фармакокинетических характеристик препарата непосредственно в популяции российских пациентов с артериальной гипертензией TC_{max} также определялась в пределах от 0,5 до 4 ч (при однократном приеме препарата в дозе 60 мг).

После достижения C_{max} наблюдалось двухфазное снижение концентрации фимасартана в плазме, при этом начало фазы элиминации наблюдалось через 2,5-8 часов после приема препарата у всех пациентов. Количественно определяемые концентрации фимасартана в плазме наблюдались до последней временной точки сбора образцов через 24 часа после приема препарата в диапазоне от 1,33 до 11,2 нг/мл. Вариабельность показателей между пациентами (геометрическое среднее CV%), была высокой, при этом значение для $AUC_{0-tlast}$, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} составили 50,1%, 53,9% и 86,8%, соответственно.

В российском исследовании №ССО9042014 показатели фармакокинетики получены у пациенток женского пола. Сопоставление данных с популяцией здоровых добровольцев мужского пола показало, что после однократного приема внутрь фимасартана в дозе 60 мг у здоровых добровольцев время достижения пиковой концентрации препарата (TC_{max}) наступало на 2 часа позже по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией. Пиковое системное воздействие (C_{max}) было в 1,4 раза выше у пациентов с артериальной

гипертензией. При этом общее системное воздействие ($AUC_{0-t_{last}}$, $AUC_{0-\infty}$) было сопоставимо в обеих популяциях.

Сопоставление данных с корейской популяцией пациентов с артериальной гипертензией показало, что после однократного приема фимасартана внутрь в дозе 60 мг медиана ($T_{C_{max}}$) в популяциях российских и корейских пациентов составила приблизительно 1 час с индивидуальным диапазоном значений от 0,5 до 4,0 часов и от 0,5 до 6,0 часов после приема препарата, соответственно. Пиковое системное воздействие (C_{max}) и общее системное воздействие ($AUC_{0-t_{last}}$, $AUC_{0-\infty}$) фимасартана сопоставимы в популяциях российских и корейских пациентов.

Абсолютная биодоступность фимасартана у здоровых субъектов при пероральном приеме 60 мг около 19 %.

Распределение

В доклинических исследованиях было показано ограниченное распределение препарата после перорального введения.

При концентрации фимасартана от 0,01 до 100 мкг/мл *in vitro* связывание с белком в плазме крови человека составляет от 95,6 до 97,2 % и не зависит от дозы.

Биотрансформация

CYP3A4 являлся основным ферментом метаболизирующим фимасартан. Вместе с тем, роль метаболизма в процессе выведения фимасартана незначительна, поскольку исходный препарат составляет ≥ 85 % от форм фимасартана, обнаруженных в плазме крови человека, кроме того уровень системного воздействия фимасартана немного увеличивается посредством специфических ингибиторов CYP3A4. Десульфо-фимасартан и фимасартан – S-оксид были определены как наиболее распространенные циркулирующие метаболиты фимасартана в плазме у здоровых мужчин. Фимасартан не является индуктором или ингибитором других ферментов семейства цитохромов P450.

Элиминация

После однократного приема фимасартана в дозе от 20 до 480 мг у здоровых субъектов период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет от 5 до 16 ч, в корейской популяции пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией при введении доз от 20 до 180 мг $t_{1/2}$ находился в пределах от 7 до 10 ч, в популяции российских пациентов с гипертензией - от 4,4 до 7,9 ч при однократном приеме препарата в дозе 60 мг. Системное воздействие оценивается как линейное в широком диапазоне доз. Индекс накопления составлял от 1,20 до 1,26 у здоровых лиц и от 1,02 до 1,08 у лиц с артериальной гипертензией. При оценке у здоровых мужчин и у пациентов с артериальной гипертензией в течение 24 или 144 ч после перорального введения в моче обнаруживалось примерно 3-5% от введенной дозы фимасартана. Таким образом, участие почек в выведении фимасартана незначительное. Основной путь выведения - с калом. Так, после перорального приема однократной дозы 120 мг меченного радиоактивным изотопом C^{14} фимасартана в группе 6 здоровых мужчин среднее общее выведение радиоактивного препарата в кале и моче составило около 86 % от назначенной дозы, при этом экскреция с мочой составляла около 4,6 %.

Линейность (нелинейность)

Экспозиция фимасартана в плазме возрастает с увеличением дозы, но нелинейно.

5.3. Данные доклинической безопасности.

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении,

генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, вред для человека не выявлен.

При изучении различных моделей животных, фимасартан после однократного или повторного перорального и внутривенного введения эффективно и дозозависимо снижал артериальное давление.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

лактозы моногидрат

целлюлоза микрокристаллическая

кроскармеллоза натрия

гидроксипропилцеллюлоза

магния стеарат

*опадрай 03B62599 желтый (гипромеллоза (E464), титана диоксид (E171), макрогол (E1521), краситель тартразин пищевой (E102), краситель железа оксид желтый (E172), краситель бриллиантовый голубой (E133), краситель красный очаровательный (E129))

**опадрай 03B63253 оранжевый (гипромеллоза (E464), титана диоксид (E171), макрогол (E1521), краситель солнечный закат желтый (E110), краситель железа оксид черный (E172), краситель железа оксид желтый (E172))

карнаубский воск (E 903)

*опадрай 03B62599 желтый – таблетки 60 мг

**опадрай 03B63253 оранжевый – таблетки 120 мг

6.2. Несовместимость с другими препаратами

Не применимо.

6.3. Срок годности.

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки <и специальное оборудование для использования, введения или имплантации>.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из белой непрозрачной трехслойной пленки поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и алюминиевой фольги для запечатывания. По 1, 2 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «Р-Фарм»

123154, Россия, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1

Тел. (+7 495) 956-79-37, факс (+7 495) 956-79-38

E-mail: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «Р-Фарм»

123154, Россия, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1

Тел. (+7 495) 956-79-37, факс (+7 495) 956-79-38

E-mail: info@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Канарб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>