

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кандесартан, 8 мг, 16 мг, 32 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Кандесартан, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8,0 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата (см. раздел 4.3):

Каждая таблетка содержит 56,5 мг лактозы моногидрата;

Кандесартан, 16 мг, таблетки:

Каждая таблетка содержит 16,0 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата (см. раздел 4.3):

Каждая таблетка содержит 113,0 мг лактозы моногидрата;

Кандесартан, 32 мг, таблетки:

Каждая таблетка содержит 32,0 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата (см. раздел 4.3):

Каждая таблетка содержит 226,0 мг лактозы моногидрата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки круглые белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической

функции левого желудочка (снижение ФВЛЖ $\leq 40\%$) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или при непереносимости ингибиторов АПФ.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Кандесартан составляет 8 мг один раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение АД, рекомендуется увеличить дозу до 16 мг один раз в сутки. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить артериальное давление 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 артериального давления. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель от начала лечения. В случае если терапия препаратом Кандесартан не приводит к снижению артериального давления до оптимального уровня, рекомендуется добавить к терапии тиазидный диуретик.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости корректировать начальную дозу препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза составляет 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг).

Дозу следует титровать в зависимости от терапевтического эффекта препарата.

Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) ограничен (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Начальная суточная доза у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести составляет 4 мг один раз в сутки (1/2 таблетки по 8 мг). Возможно увеличение дозы при необходимости. Кандесартан противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом (см. раздел 4.3).

Сопутствующая терапия

Применение препарата Кандесартан совместно с диуретиками тиазидного типа (например, гидрохлоротиазид) может усилить антигипертензивный эффект.

Гиповолемия

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

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза препарата Кандесартан составляет 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг) один раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг один раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем ее удвоения с интервалами не менее 2 недель (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется изменение начальной дозы препарата.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Не требуется изменение начальной дозы препарата.

Сопутствующая терапия

Кандесартан можно назначать совместно с другими средствами, применяемыми при терапии хронической сердечной недостаточности, например, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами (см. разделы 4.4, 5.1).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Кандесартан у детей и

подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены (см. раздел 4.3).

Способ применения

Препарат Кандесартан следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к кандесартану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

Тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза.

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение кандесартана цилексетила в комбинации с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).

Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- нарушения функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- гемодинамически значимый стеноз аортального и/или митрального клапанов;
- состояния после пересадки почки в анамнезе;
- гемодиализ;

- цереброваскулярные нарушения ишемического генеза и ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- гиперкалиемия;
- у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови;
- первичный гиперальдостеронизм (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям);
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

Нарушение функции почек

На фоне терапии препаратом Кандесартан, как и при применении других средств, влияющих или действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у некоторых пациентов могут отмечаться нарушения функции почек.

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

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 препарата Кандесартан также рекомендуется контролировать содержание калия и концентрацию креатинина.

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

Совместное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности

При применении кандесартана в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития нежелательных реакций, особенно нарушения функции почек и гиперкалиемия (см. раздел 4.8). В этих случаях необходимо тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Гемодиализ

Во время гемодиализа АД может особенно чувствительно реагировать на блокирование AT1-рецепторов вследствие снижения объема плазмы крови и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В связи с чем пациентам, находящимся на гемодиализе, следует осторожно титровать препарат Кандесартан под тщательным контролем АД.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки препараты, оказывающие влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в частности ингибиторы АПФ, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке 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 препаратом Кандесартан может развиваться артериальная гипотензия. Как и при применении других препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, причиной развития артериальной гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией может быть уменьшение объема циркулирующей крови, как наблюдается у пациентов, получающих высокие

дозы диуретиков. Поэтому в начале терапии следует соблюдать осторожность и, при необходимости, проводить коррекцию гиповолемии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Не рекомендуется двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинирования кандесартана цилексетила и алискирена, ввиду увеличения риска развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменения функции почек.

Применение кандесартана цилексетила в комбинации с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) 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 4.3).

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 ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей внутривенного введения плазмозамещающих растворов и/или вазопрессоров.

Стеноз аортального и митрального клапанов или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При назначении препарата Кандесартан, как и других вазодилататоров, пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапанов следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В связи с этим препарат Кандесартан не рекомендуется назначать таким пациентам.

Гиперкалиемия

Клинический опыт применения других препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, показывает, что одновременное назначение кандесартана с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в 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 Кандесартан пациентам с хронической сердечной недостаточностью рекомендуется регулярный контроль содержания 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 ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к препаратам, действующим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Назначение подобных средств сопровождается у этих пациентов резкой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией и реже – острой почечной недостаточностью. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при использовании 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказано одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Есть данные, что совместное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II может приводить к усилению нежелательных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек, в частности у пациентов с диабетической нефропатией. Поэтому одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3, 4.4).

При применении препарата Кандесартан с гидрохлоротиазидом, 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 препарата на изоферменты CYP2C9 и CYP3A4, действие на другие изоферменты системы цитохрома P450 не изучено.

Одновременное применение препарата Кандесартан с другими гипотензивными средствами потенцирует антигипертензивный эффект.

Опыт применения других лекарственных средств, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия,

заменителями соли, содержащими калий, и другими средствами, которые могут повышать концентрацию калия в сыворотке крови (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

При совместном 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 сыворотке 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 в 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 концентрации 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 объемом циркулирующей крови. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек после начала комбинированной терапии и периодически на фоне такой терапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Кандесартан во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3). Пациентки, принимающие препарат 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, назначено альтернативное лечение.

Препараты, оказывающие прямое действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, 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 вызывать нарушения развития плода (нарушение функции почек, олигогидрамнион (маловодие при беременности), замедление формирования костей черепа) и развитие осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Лактация

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, препарат кандесартан не следует применять в период грудного вскармливания.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с техникой не изучалось, но фармакодинамические свойства препарата указывают на то, что подобное влияние отсутствует.

При вождении транспортных средств и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует учитывать, что при применении препарата может наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась

соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Артериальная гипертензия

Нежелательные реакции в ходе клинических исследований носили умеренный и преходящий характер и были сопоставимы по частоте с группой плацебо. Общая частота возникновения нежелательных реакций на фоне приема кандесартана не зависела от дозы препарата, пола и возраста пациента. Частота случаев прекращения терапии в связи с нежелательными реакциями была сходной при применении кандесартана цилексетила (3,1%) и плацебо (3,2%).

В ходе объединенного анализа данных проведенных исследований сообщалось о следующих нежелательных реакциях, часто (более 1%) встречавшихся на фоне приема кандесартана цилексетила. Описанные нежелательные реакции наблюдались с частотой хотя бы на 1% больше, чем в группе плацебо. По этому определению наиболее часто отмечали головокружение, головную боль и респираторные инфекции.

Инфекции и инвазии: часто – респираторные инфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Нарушения метаболизма 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.

Желудочно-кишечные нарушения: очень редко – тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – повышение уровня «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 мышечной, скелетной 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 предрасположенных пациентов (см. раздел 4.4).

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – слабость.

Лабораторные и инструментальные данные: в целом, при применении препарата Кандесартан 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 повышение концентрации креатинина и мочевины, повышение содержания калия и уменьшение содержания натрия. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) было отмечено несколько чаще при применении препарата в сравнении с плацебо (1,3% против 0,5%). При применении препарата 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

Нежелательные реакции, выявленные на фоне применения препарата Кандесартан у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, соответствовали фармакологическим свойствам препарата и зависели от состояния пациента. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями 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.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Нарушения метаболизма и питания: часто – гиперкалиемия; очень редко гипонатриемия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень редко – головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны сосудов: часто – выраженное снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – кашель.

Желудочно-кишечные нарушения: очень редко – тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – повышение уровня «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 мышечной, скелетной 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 4.4).

Общие нарушения и реакции 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (499) 578-02-20

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы: анализ фармакологических свойств препарата позволяет предположить, что основным проявлением передозировки может быть клинически выраженное снижение артериального давления и головокружение. Были описаны отдельные случаи передозировки препарата (до 672 мг кандесартана цилексетила), закончившиеся выздоровлением пациентов без тяжелых последствий.

Лечение: при развитии клинически выраженной артериальной гипотензии необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента, приподнять ножной конец кровати. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей плазмы крови, например, путем внутривенного введения 0,9% раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Кандесартан не выводится с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антагонист рецепторов ангиотензина II.

Код АТХ: C09CA06

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 I типа (AT₁-рецепторы).

Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II I типа (AT₁-рецепторов). Кандесартан не ингибирует ангиотензинпревращающий 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 P. При сравнении кандесартана с ингибиторами АПФ развитие кашля реже встречалось у пациентов, получавших кандесартана цилексетил. Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В результате блокирования AT₁-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 препарата обусловлен снижением общего периферического сопротивления сосудов, без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Не отмечалось случаев выраженной артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата, а также синдрома отмены (синдром

«прикошета») после прекращения терапии.

Начало антигипертензивного действия после приема первой дозы кандесартана цилексетила обычно развивается в течение 2-х часов. На фоне продолжающейся терапии препаратом в фиксированной дозе максимальное снижение АД обычно достигается в течение 4 недель и сохраняется на протяжении лечения. Кандесартана цилексетил, 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 цилексетила совместно с гидрохлоротиазидом приводит к усилению антигипертензивного эффекта. Совместное применение кандесартана цилексетила и гидрохлоротиазида (или амлодипина) хорошо переносится.

Эффективность препарата не зависит от возраста и пола пациентов.

Кандесартана цилексетил увеличивает почечный кровоток и не изменяет или же повышает скорость клубочковой фильтрации, тогда как почечное сосудистое сопротивление и фильтрационная фракция снижаются. Прием кандесартана цилексетила 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническое действие кандесартана цилексетила на показатель 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 кандесартана цилексетилом в среднем в течение 3,7 лет (исследование SCOPE – исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых пациентов). Пациенты получали кандесартана цилексетил 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 несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта. Однако в группе пациентов, получавших кандесартан, риск развития несмертельного 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

Клиническая эффективность и безопасность

Согласно результатам программы клинических исследований CHARM (Кандесартан при хронической сердечной недостаточности – Оценка Снижения Уровня Смертности и Заболеваемости) с участием 7599 пациентов применение кандесартана цилексетила (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) $\leq 40\%$, 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 цилексетила 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 $\leq 40\%$, 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 цилексетила приводило к улучшению функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA ($p = 0,020$).

В исследовании CHARM-Preserved ($n = 3023$) у пациентов с сохраненной систолической функцией (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 сниженной систолической функцией левого желудочка ($\text{ФВЛЖ} \leq 40\%$), прием кандесартана способствовал снижению общего периферического сосудистого сопротивления и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме крови, а также снижению уровня альдостерона.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Быстро превращается в активное вещество – кандесартан посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта, прочно связывается с AT_1 -рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста.

Распределение

После перорального введения раствора кандесартана цилексетила абсолютная биодоступность кандесартана составляет около 40%. Относительная биодоступность таблетированного препарата по сравнению с пероральным раствором составляет приблизительно 34%. Таким образом, расчетная абсолютная биодоступность таблетированной формы препарата составляет 14%. Максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) достигается через 3-4 часа после приема таблетированной формы препарата. При увеличении дозы препарата в рекомендуемых пределах концентрация кандесартана повышается линейно. Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента. 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.

Биотрансформация и элиминация

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и с желчью в неизмененном виде и лишь в незначительной степени метаболизируется в печени. Период полувыведения кандесартана составляет приблизительно 9 часов. 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-меченного кандесартана цилексетила около 26% от введенного количества выводится почками в виде кандесартана и 7% в виде неактивного метаболита, тогда как в кале обнаруживается 56% от введенного количества в виде кандесартана и 10% в виде неактивного метаболита.

Лица 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 нежелательных реакций при применении препарата кандесартан не зависят от возраста пациентов.

Почечная недостаточность

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек C_{max} и AUC кандесартана увеличивались на 50% и 70% соответственно, тогда как период полувыведения препарата 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 период полувыведения препарата увеличивался в 2 раза.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, были выявлены такие же фармакокинетические параметры кандесартана, как у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

У 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 4.2). Опыт применения кандесартана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Крахмал прежелатинизированный

Гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная)

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При упаковке в контурную ячейковую упаковку: Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке).

При упаковке в банку: Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (банка в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 таблеток в банки полимерные из полиэтилентерефталата с крышками из полиэтилена для упаковки лекарственных средств.

По 2, 4 или 8 контурных ячейковых упаковок № 7, или по 3 или 6 контурных ячейковых упаковок № 10, или по 1, 2 или 4 контурных ячейковых упаковки № 14, или по 1 банке полимерной вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г. Березовский, улица Кольцевая, 13а

тел./факс: (343) 215-89-01

e-mail: info@uralbfz.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г. Березовский, улица Кольцевая, 13а

тел./факс: (343) 215-89-01

e-mail: info@uralbfz.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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