

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кандесартан, 4 мг, таблетки.

Кандесартан, 8 мг, таблетки.

Кандесартан, 16 мг, таблетки.

Кандесартан, 32 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кандесартан.

Кандесартан, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг кандесартана (в виде цилексетила).

Кандесартан, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8 мг кандесартана (в виде цилексетила).

Кандесартан, 16 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 16 мг кандесартана (в виде цилексетила).

Кандесартан, 32 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 32 мг кандесартана (в виде цилексетила).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Кандесартан, 4 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской и риской.

Кандесартан, 8 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с риской.

Кандесартан, 16 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской и риской.

Кандесартан, 32 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской и крестообразной риской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кандесартан показан к применению у взрослых по показаниям:

- Артериальная гипертензия;
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса левого желудочка (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

Взрослые

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Кандесартан составляет 8 мг один раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение артериального давления (АД), рекомендуется увеличить дозу до 16 мг один раз в сутки. Максимальный антигипертензивный 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.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать начальную дозу препарата Кандесартан.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 30-80 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза препарата составляет 4 мг. Дозу следует титровать в зависимости от терапевтического эффекта препарата.

Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) ограничен (см. раздел 4.4, подраздел «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 один раз в сутки. Возможно увеличение дозы по необходимости.

Препарат 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 препарата Кандесартан.

Гиповолемия

Рекомендуемая начальная доза препарата Кандесартан составляет 4 мг один раз в сутки.

ХСН

Рекомендуемая начальная доза препарата Кандесартан составляет 4 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, подраздел «Особые указания»).

Особые группы пациентов

Пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушением функции почек или печени не требуется изменение начальной дозы препарата Кандесартан.

Сопутствующая терапия

Препарат Кандесартан можно применять совместно с другими лекарственными средствами, применяемыми при терапии ХСН, например, с ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания» и раздел 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

Внутрь.

Кандесартан следует принимать один раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к кандесартану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза;
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжелыми нарушениями функции

почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания» и раздел 4.5);

- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), гемодиализ, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, гемодинамически значимый стеноз аортального и/или митрального клапана, состояние после трансплантации почки, гиперкалиемия у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), первичный гиперальдостеронизм, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, цереброваскулярные нарушения ишемического генеза и ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипотензия, проведение общей анестезии и хирургических вмешательств (риск развития артериальной гипотензии вследствие блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)).

Особые указания

Нарушение функции почек

На фоне терапии препаратом Кандесартан, как и при применении других лекарственных средств, угнетающих РААС, у некоторых пациентов могут отмечаться нарушения функции почек.

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

У пациентов с ХСН необходимо периодически контролировать функцию почек, особенно у пациентов в возрасте 75 лет и старше, а также у пациентов с нарушением функции почек. При увеличении дозы препарата Кандесартан также рекомендуется контролировать содержание калия и концентрацию креатинина. В клинические исследования кандесартана при ХСН не включались пациенты с концентрацией креатинина более 265 мкмоль/л (более 3 мг/дл).

Совместное применение с ингибиторами АПФ при ХСН

При применении кандесартана в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития нежелательных реакций, особенно нарушения функции почек и гиперкалиемии (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 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 Кандесартан под тщательным контролем АД.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, препараты, оказывающие влияние на РААС, в частности ингибиторы АПФ, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Подобные эффекты можно ожидать при применении АРА II.

Пересадка почки

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

Артериальная гипотензия

У пациентов с ХСН на фоне терапии препаратом Кандесартан может развиваться артериальная гипотензия. Как и при применении других лекарственных средств, 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 нарушения функции почек. Применение Кандесартана одновременно с алискиренсодержащими препаратами противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или с умеренной, или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.3).

Общая анестезия и хирургия

У пациентов, получающих АРА 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 жидкости и/или вазопрессоров.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При применении препарата Кандесартан, как и других вазодилататоров, 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 средствами, влияющими на РААС. В связи с этим, Кандесартан не рекомендуется назначать таким пациентам.

Гиперкалиемия

Клинический опыт применения других лекарственных средств, влияющих на РААС, показывает, что одновременное применение препарата Кандесартан 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 ХСН на фоне терапии препаратом Кандесартан, может развиваться гиперкалиемия. При применении препарата у пациентов с ХСН рекомендуется регулярный контроль содержания калия в крови, особенно при одновременном применении с ингибиторами АПФ и калийсберегающими диуретиками.

Общие

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек преимущественно зависят от активности РААС (например, пациенты с тяжелой ХСН или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к лекарственным средствам, действующим на РААС. Применение подобных лекарственных 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 применении АРА II. Резкое снижение АД у пациентов с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями атеросклеротического генеза, при применении

любых гипотензивных средств, может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказано одновременное применение АРА II, включая кандесартан, одновременно с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.3 и раздел 4.4, подраздел «Особые указания»).

В фармакокинетических исследованиях было изучено одновременное применение кандесартана 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 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, содержащих калий, и другими средствами, которые могут повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ сообщалось об обратимом повышении содержания лития в сыворотке крови и развитии токсических реакций. Подобные реакции могут встречаться и при применении АРА II, в связи с чем, рекомендуется контролировать содержание лития в сыворотке крови при комбинированном применении этих препаратов.

При одновременном применении АРА II и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут) может отмечаться снижение антигипертензивного эффекта. Как и при применении ингибиторов АПФ, одновременное применение АРА II и НПВП может увеличивать риск нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность, повышение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих лекарственных средств, особенно у пациентов пожилого возраста 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 времени приема пищи.

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 врачом.

В случае подтверждения факта беременности терапия препаратом Кандесартан должна быть немедленно прекращена и, при необходимости, назначена альтернативная терапия с доказанным профилем безопасности применения при беременности.

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 (АРА II) может вызвать нарушения в развитии плода (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации костей черепа) и развитие осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, гиперкалиемия, артериальная гипотензия).

Лактация

В настоящее время неизвестно, 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. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

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

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

При управлении транспортными средствами и занятии 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 профиля безопасности

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 ($> 1/100$) 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/вертиго, головную боль и респираторные инфекции.

В таблице ниже представлены нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: *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* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Часто	Респираторные инфекции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень редко	Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень редко	Гиперкалиемиия, гипонатриемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Головокружение/вертиго, головная боль
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень редко	Кашель
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень редко	Тошнота
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень редко	Повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени или гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень редко	Ангioneвротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Часто	Боль в спине
	Очень редко	Артралгия, миалгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Очень редко	Нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»)
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Часто	Слабость

Лабораторные показатели

В целом, при применении кандесартана не было отмечено клинически значимых изменений стандартных лабораторных показателей. Как и при применении других средств, влияющих или действующих на РААС, 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.

ХСН

Нежелательные реакции, выявленные на фоне применения кандесартана у пациентов с ХСН, 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 цилексетила, и 16,1% пациентов из группы плацебо прекратили лечение из-за возникновения нежелательных реакций. Наиболее часто встречавшимися 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 РААС, в частности, ингибитор АПФ и/или спиронолактон.

В таблице ниже представлены нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении.

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень редко	Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Часто	Гиперкалиемия
	Очень редко	Гипонатриемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень редко	Головокружение, головная боль
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто	Выраженное снижение АД
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов</i>	Очень редко	Кашель

<i>грудной клетки и средостения</i>		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень редко	Тошнота
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень редко	Повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени или гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень редко	Ангioneвротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Очень редко	Боль в спине, артралгия, миалгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Часто	Нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»)
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень редко	Слабость

Лабораторные изменения

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 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

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

При клинически выраженном снижении 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 хлорида натрия. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Кандесартан не выводится с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C09CA06

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT₁-рецепторов). Ангиотензин II – основной гормон РААС, 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 1 типа (AT₁-рецепторы).

Кандесартан не ингибирует 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 кандесартана цилексетил.

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 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 препарата, а также синдрома отмены (синдром «рикошета») после прекращения терапии.

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

Эффективность кандесартана не зависит от возраста и пола пациентов.

Кандесартана цилексетил увеличивает почечный кровоток и не изменяет или же повышает СКФ, 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 II типа.

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 антигипертензивными 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, $p=0,04$).

Сердечная недостаточность

Согласно результатам программы клинических исследований CHARM (Кандесартан при 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 частоты госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, а также 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 ингибиторы АПФ из-за плохой переносимости (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 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 $\leq 40\%$, приём кандесартана способствовал снижению общего периферического сосудистого сопротивления и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме, а также снижению уровня альдостерона.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 AT_1 -рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста.

Абсорбция и распределение

Абсолютная биодоступность кандесартана после приема внутрь раствора кандесартана составляет около 40%. Относительная биодоступность таблетированного кандесартана по

сравнению с раствором для приема внутрь составляет приблизительно 34%. Таким образом, расчетная абсолютная биодоступность таблетированной формы кандесартана составляет 14%. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) в сыворотке крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь. При увеличении дозы кандесартана в терапевтическом интервале (до 32 мг) его концентрация повышается линейно. Одновременный прием пищи не оказывает значимого влияния на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), т. е. прием пищи существенно не влияет на биодоступность кандесартана. Активно связывается с белками плазмы крови (более 99%). Объем распределения составляет 0,1 л/кг.

Биотрансформация и элиминация

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и через кишечник с желчью в неизмененном виде. Незначительно метаболизируется в печени.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) кандесартана составляет приблизительно 9 часов. Не кумулирует в организме.

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 около 26% от введенного количества выводится почками в неизмененном виде и 7% – в виде неактивного метаболита, в то же время 56% от введенного количества выводится через кишечник с желчью в неизмененном виде и 10% – в виде неактивного метаболита. После однократного приема внутрь в течение 72 часов выводится более 90% от принятой дозы.

Пол

Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента.

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, антигипертензивный эффект и частота возникновения нежелательных реакций при применении кандесартана 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 $T_{1/2}$ кандесартана не изменялся 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 тяжелым нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени отмечалось повышение AUC кандесартана примерно на 20% в одном исследовании и на 80% - в другом.

Нет опыта применения кандесартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102)
- Крахмал кукурузный
- Кроскармеллоза натрия
- Повидон-K25
- Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в картонной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84 или 98 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84 или 98 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ 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/>.