

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кандесартан Реневал, 8 мг, таблетки.

Кандесартан Реневал, 16 мг, таблетки.

Кандесартан Реневал, 32 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кандесартан.

Кандесартан Реневал, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8 мг кандесартана цилексетила.

Кандесартан Реневал, 16 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 16 мг кандесартана цилексетила.

Кандесартан Реневал, 32 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 32 мг кандесартана цилексетила.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Кандесартан Реневал, 8 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской.

Кандесартан Реневал, 16 мг, таблетки

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

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Кандесартан Реневал, 32 мг, таблетки

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

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Кандесартан Реневал показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 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 Реневал 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. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить АД после 4 недель приема препарата Кандесартан Реневал в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг один раз в сутки.

Терапия должна корректироваться в соответствии с уровнем АД. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель от начала лечения.

В случае, если терапия препаратом Кандесартан Реневал не приводит к снижению АД до оптимального уровня, рекомендуется добавить к терапии тиазидный диуретик.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза препарата Кандесартан Реневал 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.)

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста при терапии артериальной гипертензии нет необходимости корректировать начальную дозу препарата.

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, при терапии артериальной гипертензии 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 или терминальной стадией почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) ограничен (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести при терапии артериальной гипертензии рекомендуется начинать лечение с суточной дозы

4 мг один раз в сутки. Возможно увеличение дозы при необходимости. Кандесартан Реневал противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом (см. раздел 4.3.).

Сопутствующая терапия

Применение препарата Кандесартан Реневал при терапии артериальной гипертензии совместно с диуретиками тиазидного типа (например, гидрохлоротиазид) может усилить антигипертензивный эффект препарата Кандесартан Реневал.

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

Дети

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

Способ применения

Препарат Кандесартан Реневал следует принимать один 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 холестаз;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- 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);
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- гемодинамически значимый стеноз аортального и митрального клапана;
- пересадка почки в анамнезе;

- цереброваскулярные заболевания и ишемическая болезнь сердца (ИБС),
- гиперкалиемия;
- сниженный объем циркулирующей крови;
- первичный гиперальдостеронизм;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

Особые указания

Нарушение функции почек

На фоне терапии препаратом Кандесартан Реневал, 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 Реневал 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 препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности ограничен (КК менее 15 мл/мин). Таким пациентам следует осторожно титровать дозу препарата Кандесартан Реневал 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 повышении дозы препарата Кандесартан Реневал также рекомендуется контролировать содержание калия и концентрацию креатинина.

В клинические исследования кандесартана цилексетила при ХСН 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 побочных эффектов, 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 AT_1 -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 Реневал 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 ХСН на фоне терапии препаратом Кандесартан Реневал 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. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел 4.8.).

Общая анестезия и хирургия

У пациентов, получающих антагонисты 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 клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При назначении препарата Кандесартан Реневал, 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 препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В связи с этим Кандесартан Реневал не рекомендуется назначать таким пациентам.

Гиперкалиемия

Клинический опыт применения других препаратов, влияющих на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, показывает, что одновременное назначение препарата Кандесартан Реневал 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 Реневал может развиваться гиперкалиемия. При назначении препарата Кандесартан Реневал пациентам с ХСН 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 ХСН 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 применении антагонистов рецепторов ангиотензина II. Резкое снижение

АД у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями атеросклеротического генеза при применении любых гипотензивных средств может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

В фармакокинетических исследованиях было изучено сочетанное 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 ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, и другими средствами, которые могут повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин) может приводить к развитию гиперкалиемии.

При сочетанном назначении препаратов лития с ингибиторами АПФ сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и развитии токсических реакций. Подобные реакции могут встречаться и при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, в связи с чем рекомендуется контролировать концентрацию лития в сыворотке крови при комбинированном применении этих препаратов.

При одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II

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

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

Биодоступность кандесартана не зависит от приема пищи.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Кандесартан Реневал во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.). Пациентки, принимающие препарат Кандесартан Реневал, должны быть предупреждены об этом до планирования беременности, чтобы они могли обсудить альтернативные варианты терапии с лечащим врачом.

В случае диагностирования беременности терапия препаратом Кандесартан Реневал должна быть немедленно прекращена и, при необходимости, назначено альтернативное лечение.

Препараты, оказывающие прямое действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, могут вызывать нарушения развития плода или оказывать негативное действие на новорожденного, вплоть до летального исхода, при применении препарата во время беременности. Известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II может вызывать нарушения развития плода (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации костей черепа) и развитие осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Лактация

В настоящее время неизвестно, проникает ли кандесартан в грудное молоко. Однако, кандесартан выделяется в молоко лактирующих крыс. В связи с возможным нежелательным действием на грудных детей, Кандесартан Реневал 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 механизмами не изучалось, но фармакодинамические свойства препарата указывают на то, что подобное влияние отсутствует. При вождении транспортного средства и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует учитывать, что при применении препарата может наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Артериальная гипертензия

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

В ходе объединенного анализа данных проведенных исследований сообщалось о следующих НР, часто ($\geq 1/100$) встречавшихся на фоне приема кандесартана цилексетила. Описанные НР 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.

Хроническая сердечная недостаточность

НР, 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 НР. Наиболее часто встречавшимися НР 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения НР в таблицах раздела представлена в 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Артериальная гипертензия

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Часто	Респираторные инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Лейкопения, нейтропения и 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 активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени или гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень редко	Ангioneвротический 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

Хроническая сердечная недостаточность

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны	Очень редко	Лейкопения, нейтропения и

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
крови и лимфатической системы		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 АД
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 активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени или гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень редко	Ангioneвротический 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

Описание отдельных нежелательных реакций

Артериальная гипертензия

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 ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может наблюдаться небольшое снижение гемоглобина. Наблюдалось увеличение концентрации креатинина и мочевины, увеличение содержания калия и уменьшение содержания натрия. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) было отмечено несколько чаще при применении кандесартана в сравнении с плацебо (1,3 % против 0,5 %). При применении кандесартана

обычно не требуется регулярного контроля лабораторных показателей. Однако у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется периодически контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови.

Хроническая сердечная недостаточность

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 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>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13.

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы
им. академика Э. Габриеляна».

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5.

Телефон: (+ 374 10) 23-16-82, 23-08-96, (+ 374 60) 83-00-73

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:
(+ 374 10) 20-05-05, (+ 374 96) 22-05-05

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а.

Телефон: + 375 (17) 231-85-14

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242-00-29

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики.

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25.

Телефон: + 996 (312) 21-92-78

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

При развитии клинически выраженного снижения АД необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента на спину, приподнять ноги. 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: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты 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 1 типа (AT₁-рецепторы).

Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT₁-рецепторов). 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 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 АД. Антигипертензивный эффект препарата 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 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 гипотензивного 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 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 2 типа.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

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 цилексетилем 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, $p=0,04$).

Хроническая 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 ХСН, а также улучшению систолической функции левого желудочка. Медиана длительности наблюдения составляла 37,7 месяцев.

В исследовании CHARM-Alternative (n=2028) у пациентов со сниженной 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 ХСН, 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 ХСН, 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 ХСН 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 ХСН, 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 ХСН.

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 ХСН 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 ХСН и ФВЛЖ ≤ 40 %, прием кандесартана способствовал снижению ОПСС и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме, 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 АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста. Биодоступность кандесартана не зависит от приема пищи. Абсолютная биодоступность кандесартана после приема внутрь раствора кандесартана цилексетила 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), то есть пища существенно не влияет на биодоступность препарата.

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

Кандесартан, в основном, выводится из организма с мочой и желчью в неизмененном виде и лишь в незначительной степени метаболизируется в печени. Период полувыведения

($T_{1/2}$) кандесартана составляет приблизительно 9 часов. Кумуляции препарата 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 секрецией. При пероральном приеме радиоактивно-меченного кандесартана цилексетила около 26 % от введенного количества выводится с мочой 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.

Почечная недостаточность

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек $C_{\max}$ и AUC кандесартана увеличивались на 50 % и 70 % соответственно, тогда как $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ 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

В двух исследованиях с участием пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени отмечалось повышение среднего значения AUC кандесартана примерно на 20 % в одном исследовании и на 80 % – в другом. Опыт применения у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

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 НР при применении кандесартана цилексетила не зависят от возраста пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кандесартан Реневал, 8 мг, таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза

Макрогол

Магния стеарат

Кандесартан Реневал, 16 мг, таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза

Макрогол

Магния стеарат

Кандесартан Реневал, 32 мг, таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза

Макрогол

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в контурной ячейковой упаковке в пачке при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

3, 6, 9, 10, 12 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 2, 4, 6, 8 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.

Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

e-mail: pretenzii@pfk-obnovlenie.ru

В Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Республика Казахстан

ТОО «Фармагейт-Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Алмалинский район, Проспект Абая, дом 153,
кв. 38, почтовый индекс 050000

Тел.: +7 777 788 3809

e-mail: saldibekova@pharmagate.co.uk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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