

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

Ангиаканд, 8 мг, таблетки.

Ангиаканд, 16 мг, таблетки.

Ангиаканд, 32 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кандесартана цилексетил

Ангиаканд, 8 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 8 мг кандесартана цилексетила.

Ангиаканд, 16 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 16 мг кандесартана цилексетила.

Ангиаканд, 32 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 32 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки круглые двояковыпуклые белого или почти белого цвета.

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

Ангиаканд показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 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 Ангиаканд составляет 8 мг 1 раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение артериального давления (АД), рекомендуется увеличить дозу до 16 мг 1 раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель от начала лечения. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить АД после 4-х недель приема препарата Ангиаканд в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг 1 раз в сутки.

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

Сопутствующая терапия

Применение препарата Ангиаканд совместно с диуретиками тиазидного типа (например, гидрохлоротиазид) могут усилить гипотензивный эффект препарата Ангиаканд.

ХСН

Рекомендуемая начальная доза кандесартана составляет 4 мг 1 раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг один раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем её удвоения с интервалами не менее 2-х недель (см. раздел 4.4.).

Сопутствующая терапия

Препарат Ангиаканд можно назначать совместно с другими средствами, применяемыми при терапии ХСН, например, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Артериальная гипертензия: у пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 30 - 80 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза кандесартана 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.).

ХСН: коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Артериальная гипертензия: у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендуется начинать лечение с суточной дозы кандесартана 4 мг один раз в сутки. Возможно увеличение дозы при необходимости. Ангиаканд противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом (см. раздел 4.3.).

ХСН: коррекции дозы не требуется.

Дети

Противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Безопасность и эффективность Ангиаканд у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к кандесартану цилексетилю или 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;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены);

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (см. раздел 4.4.);
- 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) < 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

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин), двухсторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, с гемодинамически значимым стенозом аортального и митрального клапана, после пересадки почки в анамнезе, у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и ишемической болезнью сердца (ИБС), гиперкалиемией, у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), с первичным гиперальдостеронизмом (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям), гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Особые указания

Нарушение функции почек

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

При применении препарата Ангиаканд 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 тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности ограничен (клиренс креатинина менее 15 мл/мин). Таким пациентам следует осторожно титровать дозу препарата Ангиаканд 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 Ангиаканд также рекомендуется контролировать содержание калия и концентрацию креатинина.

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

Совместное применение с ингибиторами АПФ при ХСН

При применении кандесартана в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития нежелательных реакций (НР), 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 ангиотензиновых рецепторов 1 типа (АТ₁-рецепторов) вследствие снижения объема плазмы крови и активации РААС. В связи с чем пациентам, находящимся на гемодиализе, следует осторожно титровать препарат Ангиаканд под тщательным контролем АД.

Стеноз почечной артерии

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

Пересадка почки

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

Артериальная гипотензия

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

Двойная блокада РААС при применении препаратов, содержащих алискирен

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

Одновременное применение АРА 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 АРА 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 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 или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При назначении препарата Ангиаканд, 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 РААС. В связи с этим Ангиаканд не рекомендуется назначать таким пациентам.

Гиперкалиемия

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

У пациентов с ХСН на фоне терапии препаратом Ангиаканд, может развиваться гиперкалиемия. При назначении препарата Ангиаканд 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 РААС (например, пациенты с тяжелой ХСН или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к препаратам, действующим на РААС. 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 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.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Одновременное применение АРА 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 АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Комбинации, требующие осторожности

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

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

При сочетанном назначении препаратов лития с ингибиторами АПФ сообщалось об

обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и развитии токсических реакций. Подобные реакции могут встречаться и при применении АРА II, в связи с чем рекомендуется контролировать концентрацию 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/сутки) 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 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 ОЦК. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек после начала комбинированной терапии и периодически на фоне такой терапии.

Комбинации, которые требуется принять во внимание

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Препараты, оказывающие прямое действие на РААС 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 АРА 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

Неизвестно, проникает ли кандесартан в грудное молоко у человека. Однако, кандесартан выделяется в молоко у лактирующих крыс. В связи с возможным нежелательным действием на грудных детей, Ангиаканд не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии кандесартана на фертильность человека отсутствуют.

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

Препарат Ангиаканд не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При вождении автотранспорта 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

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 цилексетила не зависела от дозы препарата, пола и возраста пациента. Частота случаев прекращения терапии в связи с НР была сходной при применении кандесартана цилексетила (3,1 %) и плацебо (3,2 %).

В ходе объединенного анализа данных проведенных исследований сообщалось о следующих НР, часто ($> 1/100$) встречавшихся на фоне приёма 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.

ХСН

НР, выявленные на фоне применения кандесартана цилексетила у пациентов с ХСН, соответствовали фармакологическим свойствам препарата и зависели от состояния пациента. В ходе клинических исследований CHARM проводилось сравнение кандесартана цилексетила 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 встречавшейся 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 РААС, в частности, ингибитор АПФ и/или спиронолактон.

Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные в таблицах ниже данные по НР, отмеченные в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении, классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией 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 частоту невозможно).

Артериальная гипертензия

Таблица 1. НР при артериальной гипертензии

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
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	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
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	слабость
Лабораторные и инструментальные данные	очень редко	повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени

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

Таблица 2. НР при ХСН

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и	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 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	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
Общие нарушения и реакции в месте введения	очень редко	слабость
Лабораторные и инструментальные данные	очень редко	повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: 8 (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 свойств препарата позволяет предполагать, 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 ОЦК, 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

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 АТ₁-рецепторами.

Кандесартан - селективный антагонист АТ₁-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 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.

Фармакодинамические эффекты

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

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 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, $p=0,04$).

ХСН

Согласно результатам программы клинических исследований CHARM (Кандесартан при ХСН - 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) ≤ 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 ХСН по классификации NYHA ($p = 0,008$).

В исследовании CHARM-Added ($n = 2548$) у пациентов со сниженной ФВЛЖ ≤ 40 %, получавших ингибиторы АПФ, комбинированный критерий, включавший смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или первую госпитализацию по поводу 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 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 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 хронической сердечной недостаточностью и сниженной систолической функцией левого желудочка (ФВЛЖ ≤ 40 %), приём 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 АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста.

Распределение

После приема внутрь раствора кандесартана цилексетила абсолютная биодоступность кандесартана составляет около 40 %. Относительная биодоступность таблетированного препарата по сравнению с раствором для приема внутрь 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. 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

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и желчью в неизмененном виде и лишь в незначительной степени биотрансформируется в печени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) кандесартана составляет приблизительно 9 часов. Кумуляция в организме не наблюдается.

Элиминация

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.

Линейность (нелинейность)

При увеличении дозы препарата в рекомендуемых пределах концентрация кандесартана повышается линейно.

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 (см. раздел 4.2.). 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 препарата Ангиаканд не зависят от возраста пациентов.

Пол

Фармакокинетика кандесартана не зависят от пола пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Повидон К-30

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 1, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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 «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

8 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)
Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005570)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 27 мая 2024.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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