

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кандесартан Фармасинтез, 8 мг, таблетки

Кандесартан Фармасинтез, 16 мг, таблетки

Кандесартан Фармасинтез, 32 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ.

Действующее вещество: кандесартан.

Кандесартан Фармасинтез, 8 мг, таблетки

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 36,00 мг (см. раздел 4.4).

Кандесартан Фармасинтез, 16 мг, таблетки

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 72,00 мг (см. раздел 4.4).

Кандесартан Фармасинтез, 32 мг, таблетки

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 144,00 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Кандесартан Фармасинтез, 8 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до почти белого цвета с фаской и риской с одной стороны.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

Кандесартан Фармасинтез, 16 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до почти белого цвета с фаской.

Кандесартан Фармасинтез, 32 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Кандесартан Фармасинтез показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность 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 (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Кандесартан Фармасинтез составляет 8 мг один раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение 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 Фармасинтез в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг один раз в сутки. Терапия должна корректироваться в соответствии с уровнем АД.

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

Сопутствующая терапия

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

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза препарата Кандесартан Фармасинтез составляет 4 мг один 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 недель (см. раздел 4.4).

Для обеспечения указанного выше режима дозирования при необходимости применения кандесартана в дозе 4 мг следует назначать препараты других производителей в лекарственной форме «таблетки 4 мг» или «таблетки 8 мг» с разделительной риской.

Сопутствующая терапия

Препарат Кандесартан Фармасинтез можно назначать совместно с другими средствами, применяемыми при терапии хронической сердечной недостаточности, например,

ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами (см. разделы 4.4 и 5.1).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать начальную дозу препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

Артериальная гипертензия

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 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 или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) ограничен (см. раздел 4.4).

Хроническая сердечная недостаточность

Пациентам с нарушением функции почек не требуется коррекции начальной дозы препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

Артериальная гипертензия

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 при необходимости. Препарат Кандесартан Фармасинтез противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом (см. раздел 4.3).

Хроническая сердечная недостаточность

Пациентам с нарушением функции печени не требуется изменение начальной дозы препарата.

Гиповолемия

Артериальная гипертензия

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

Хроническая сердечная недостаточность

Пациентам с гиповолемией не требуется коррекции начальной дозы препарата.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Кандесартан Фармасинтез у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены (см. раздел 4.3). Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Кандесартан Фармасинтез следует принимать один раз в сутки, вне зависимости от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к кандесартану цилексетилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- 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

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), двусторонним 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, с первичным гиперальдостеронизмом (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям), гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Особые указания

Нарушение функции почек

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

При применении кандесартана у пациентов с артериальной гипертензией и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 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 (клиренс креатинина менее 15 мл/мин). Таким пациентам следует осторожно титровать дозу препарата Кандесартан Фармасинтез под тщательным контролем АД.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходимо периодически контролировать функцию почек, особенно у пациентов в возрасте 75 лет и старше, а также у пациентов с нарушением функции почек. При повышении дозы кандесартана также рекомендуется контролировать содержание калия и концентрацию креатинина.

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

Совместное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности

При применении кандесартана в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития 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 Фармасинтез под тщательным контролем АД.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки препараты, оказывающие влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в частности, ингибиторы АПФ, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Подобные эффекты можно ожидать при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Пересадка почки

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

Артериальная гипотензия

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии кандесартаном 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 4.3).

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 кандесартана, 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 не рекомендуется назначать таким пациентам.

Гиперкалиемия

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

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии кандесартаном может развиваться гиперкалиемия. При назначении кандесартана пациентам с хронической сердечной недостаточностью рекомендуется регулярный контроль содержания калия в крови, особенно при совместном назначении с ингибиторами АПФ и калийсберегающими диуретиками.

Общие

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек преимущественно зависят от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к препаратам, действующим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Назначение подобных средств сопровождается у этих пациентов резкой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией и реже – острой почечной недостаточностью. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Кандесартан Фармасинтез содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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

В случае диагностирования беременности терапия кандесартаном 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 оссификации 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 не следует применять в период грудного вскармливания.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

При вождении 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

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 приёма 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 приёма 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.

Хроническая сердечная недостаточность

Нежелательные реакции, выявленные на фоне применения кандесартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, 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

ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в частности, ингибитор АПФ и/или спиронолактон.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Артериальная гипертензия

Класс системы органов	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)

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Общие нарушения и реакции в месте введения	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 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

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Лейкопения, нейтропения и 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	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 с факторами риска (см. раздел 4.4)
Общие нарушения и реакции в месте введения	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 (Росздравнадзор)

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 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, приподнять ножной конец кровати. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей плазмы крови, например, путем внутривенного введения 0,9% раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Кандесартан не выводится с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ C09CA06.

Механизм действия

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 ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который осуществляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II и разрушает брадикинин; не влияет на АПФ и не приводит к накоплению брадикинина или субстанции 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 AT₁-рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

При артериальной гипертензии кандесартан вызывает дозозависимое длительное снижение артериального давления (АД). Антигипертензивный эффект препарата обусловлен

снижением общего периферического сопротивления сосудов, без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Не отмечалось случаев выраженной артериальной гипотензии после 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. Клиническое действие кандесартана цилексетила на показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при приёме в дозе 8-16 мг (средняя доза 12 мг) один раз в сутки исследовалось в ходе рандомизированного клинического исследования с участием 4937 пожилых пациентов (возраст от 70 до 89 лет, 21% пациентов в возрасте 80 лет и старше) с артериальной гипертензией мягкой и умеренной степени тяжести, получающих терапию кандесартана цилексетилом в среднем в течение 3,7 лет (исследование SCOPE – исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых пациентов). Пациенты получали кандесартана цилексетил или плацебо, при необходимости, в комбинации с другими гипотензивными средствами. Оба режима терапии показали эффективное снижение систолического и диастолического АД (с 166/90 до 145/80 мм рт.ст. в группе пациентов, получавших кандесартан, и с 167/90 до 149/82 мм рт.ст. в контрольной группе) на фоне хорошей переносимости. Когнитивная функция и качество жизни сохранялись на хорошем уровне в обеих группах пациентов. Между этими двумя группами пациентов не наблюдалось статистически значимых различий частоты развития сердечно-сосудистых осложнений по первичной конечной точке, включающей сердечно-сосудистую смерть,

развитие несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта. Однако в группе пациентов, получавших кандесартан, риск развития несмертельного инсульта был на 28% ниже, чем в контрольной группе (относительный риск = 0,72, 95% доверительный интервал 0,53–0,99, $p=0,04$).

Хроническая сердечная недостаточность

Согласно результатам программы клинических исследований CHARM (Кандесартан при хронической сердечной недостаточности – Оценка Снижения Уровня Смертности и Заболеваемости) с участием 7599 пациентов применение кандесартана цилексетила (средняя доза составила 24 мг/сутки) приводило к снижению частоты смертельных исходов и необходимости в госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности и к улучшению систолической функции левого желудочка. Медиана длительности наблюдения составляла 37,7 месяцев.

В исследовании CHARM-Alternative ($n=2028$) у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$, не получавших ингибитор АПФ из-за непереносимости (в основном из-за кашля – 72%), комбинированный критерий, включавший смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или первую госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности, был значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо (соотношение рисков = 0,77, 95% доверительный интервал 0,67–0,89, $p<0,001$). Снижение относительного риска составило 23%. При этом было отмечено положительное влияние кандесартана и на каждую из составляющих этого комбинированного критерия. Применение кандесартана цилексетила приводило к улучшению функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA ($p=0,008$).

В исследовании CHARM-Added ($n=2548$) у пациентов со сниженной ФВЛЖ $\leq 40\%$, получавших ингибиторы АПФ, комбинированный критерий, включавший смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или первую госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности, был значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо (соотношение рисков = 0,85, 95% доверительный интервал 0,75–0,96, $p=0,011$), что соответствовало снижению относительного риска на 15%. Применение кандесартана цилексетила приводило к улучшению функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA ($p=0,020$).

В исследовании CHARM-Preserved ($n=3023$) у пациентов с сохраненной систолической функцией (ФВЛЖ $> 40\%$) не было выявлено статистически достоверных различий значения комбинированного критерия эффективности, который включал в себя частоту смертельных

исходов от сердечно-сосудистых заболеваний или частоту первой госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, в группах кандесартана и плацебо (соотношение рисков = 0,89, 95% доверительный интервал 0,77–1,03, $p=0,118$). При этом было отмечено положительное влияние кандесартана на одну из составляющих данного комбинированного критерия – снижение частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности.

В объединенном анализе всех 3-х исследований программы CHARM не было получено достоверных различий частоты смертельных исходов от всех причин в группах кандесартана и плацебо (соотношение рисков = 0,91, 95% доверительный интервал 0,83–1,00, $p=0,055$).

Снижение частоты смертельных исходов или частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности на фоне терапии кандесартаном не зависело от возраста, пола и сопутствующей терапии. Кандесартан также был эффективен у пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы в сочетании с ингибиторами АПФ, при этом эффективность кандесартана не зависела от того, принимает ли пациент оптимальную дозу ингибитора АПФ или нет.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной систолической функцией левого желудочка ($\text{ФВЛЖ} \leq 40\%$), 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 и распределение

Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Быстро превращается в активное вещество – кандесартан посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта, прочно связывается с AT_1 -рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста. Абсолютная биодоступность кандесартана после приема внутрь раствора кандесартана цилексетила 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. При увеличении дозы препарата в пределах рекомендуемых концентрация кандесартана повышается линейно. Фармакокинетические

параметры кандесартана не зависят от пола пациента. Приём пищи не оказывает значимого влияния на площадь под кривой «концентрация - время» (AUC), т.е. одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность препарата. Кандесартан активно связывается с белками плазмы крови (>99%). Объем распределения кандесартана составляет 0,1 л/кг.

Биотрансформация и элиминация

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и желчью в неизменном виде и лишь в незначительной степени метаболизируется в печени. Период полувыведения кандесартана составляет приблизительно 9 часов. Кумуляция в организме не наблюдается. Общий клиренс кандесартана составляет около 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс – около 0,19 мл/мин/кг. Почечная экскреция кандесартана осуществляется путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При приёме 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.

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 побочных эффектов при применении кандесартана не зависят от возраста пациентов.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек $C_{\max}$ и AUC кандесартана увеличивались на 50% и 70% соответственно, тогда как период полувыведения препарата не изменяется по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек $C_{\max}$ и AUC кандесартана увеличивались на 50% и 110% соответственно, а период полувыведения препарата увеличивался в 2 раза. У пациентов, находящихся на гемодиализе, были выявлены такие же фармакокинетические параметры кандесартана, как у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кандесартан Фармасинтез, 8 мг, таблетки

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон (К-30)

Тальк

Магния стеарат.

Кандесартан Фармасинтез, 16 мг, таблетки

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон (К-30)

Тальк

Магния стеарат.

Кандесартан Фармасинтез, 32 мг, таблетки

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон (К-30)

Тальк

Магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ непрозрачной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14, 20, 28, 30, 56 или 60 таблеток помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство может быть заполнено ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 2, 4, 8 (по 7 таблеток), 2, 3, 6, 9 (по 10 таблеток) и 2, 4 (по 14 таблеток) контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8 (345) 239-38-56

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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