

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кандесартан - КРКА, 8 мг, таблетки
Кандесартан - КРКА, 16 мг, таблетки
Кандесартан - КРКА, 32 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кандесартан.

Кандесартан - КРКА, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8 мг кандесартана цилексетила.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Кандесартан - КРКА, 16 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 16 мг кандесартана цилексетила.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Кандесартан - КРКА, 32 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 32 мг кандесартана цилексетила.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Кандесартан - КРКА, 8 мг, таблетки

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета с риской на одной стороне и фаской.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Кандесартан - КРКА, 16 мг, таблетки

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета с риской на одной стороне и фаской.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Кандесартан - КРКА, 32 мг, таблетки

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета с риской на одной стороне и фаской.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кандесартан - КРКА 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) $\leq 40\%$) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или при непереносимости ингибиторов АПФ у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, несмотря на оптимальную терапию, при непереносимости антагонистов минералокортикоидных рецепторов (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Рекомендуемые начальная и поддерживающая доза препарата Кандесартан - КРКА составляет 8 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 16 мг один раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель терапии. Максимальная суточная доза – 32 мг один раз.

Если на фоне максимальной суточной дозы не достигается адекватный контроль артериального давления (АД), рекомендуется добавить к терапии тиазидный диуретик.

ХСН

Рекомендуемая начальная доза препарата Кандесартан - КРКА составляет 4 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки 8 мг) один раз в сутки. Увеличение до максимальной суточной дозы – 32 мг один раз или до максимально переносимой дозы проводится путем удвоения дозы с интервалом не менее 2 недель.

Препарат Кандесартан - КРКА можно применять с другими препаратами для лечения ХСН, включая ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики и сердечные гликозиды, или с комбинацией данных лекарственных средств. Препарат Кандесартан - КРКА можно применять одновременно с ингибитором АПФ при непереносимости антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, которая развилась, несмотря на оптимальную стандартную терапию ХСН. Применение комбинации ингибитора АПФ, калийсберегающего диуретика и препарата Кандесартан - КРКА не рекомендовано, и его следует рассматривать только после тщательной оценки потенциальной пользы и риска (см. разделы 4.3., 4.4., 5.1.).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Кандесартан - КРКА не требуется.

Пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

У пациентов с риском развития артериальной гипотензии рекомендуется начинать терапию с дозы 4 мг в сутки ($\frac{1}{2}$ таблетки 8 мг).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) более 30 мл/мин) начальная доза препарата Кандесартан - КРКА должна составлять 4 мг в сутки (½ таблетки 8 мг). Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин) ограничен.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести начальная доза препарата Кандесартан - КРКА должна составлять 4 мг в сутки (½ таблетки 8 мг). Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и (или) холестазом отсутствует (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кандесартану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Тяжелые нарушения функции печени и (или) холестаз.
- Одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и (или) 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

Препарат следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

Нарушение функции почек, гемодиализ, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, гемодинамически значимый стеноз аортального и (или) митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), состояние после трансплантации почки, цереброваскулярные нарушения ишемического генеза и ишемическая болезнь сердца (ИБС), гиперкалиемия, у пациентов со сниженным ОЦК, проведение общей анестезии и хирургических вмешательств (риск развития артериальной гипотензии, вследствие блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)), первичный гиперальдостеронизм, одновременное применение с алискиреном, одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, применение у пациентов негроидной расы.

Этнические особенности

Антигипертензивный эффект кандесартана у пациентов негроидной расы менее выражен по сравнению с пациентами других рас, в связи с чем чаще требуется увеличение дозы препарата Кандесартан - КРКА, а также одновременное применение с другими гипотензивными препаратами.

Нарушение функции почек

Опыт применения препарата Кандесартан - КРКА у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности (КК менее

15 мл/мин) ограничен. У таких пациентов необходим строгий подбор дозы препарата Кандесартан - КРКА под тщательным контролем АД.

У пациентов с ХСН, особенно старше 75 лет, и у пациентов с нарушениями функции почек необходимо периодически контролировать функцию почек. В период подбора дозы препарата Кандесартан - КРКА рекомендуется контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в сыворотке крови.

Комбинированная терапия с ингибитором АПФ при ХСН

При применении препарата Кандесартан - КРКА в комбинации с ингибитором АПФ может увеличиваться риск развития нежелательных реакций, особенно артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Также не рекомендуется применение трехкомпонентной комбинации ингибитора АПФ, антагониста минералокортикоидных рецепторов и кандесартана. В этих случаях требуется тщательное наблюдение врача и контроль функции почек, содержания электролитов и артериального давления.

Гемодиализ

Во время проведения гемодиализа АД может быть особенно чувствительно к блокаде АТ₁-рецепторов в результате уменьшения ОЦК и активации РААС. Поэтому пациентам, находящимся на гемодиализе, необходим контроль АД и индивидуальный подбор дозы препарата Кандесартан - КРКА.

Стеноз почечной артерии

Препараты, оказывающие влияние на РААС, например, ингибиторы АПФ, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Аналогичный эффект может развиваться при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Трансплантация почек

Клинический опыт применения кандесартана у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почек, отсутствует.

Артериальная гипотензия

У пациентов с ХСН на фоне терапии препаратом Кандесартан - КРКА может развиваться артериальная гипотензия. Также возможно развитие артериальной гипотензии у пациентов со сниженным ОЦК, например, получающих большие дозы диуретиков. В начале терапии необходимо соблюдать осторожность и при необходимости компенсировать ОЦК.

Общая анестезия/хирургические вмешательства

При проведении хирургических вмешательств и общей анестезии у пациентов, принимающих АРА II, может развиваться артериальная гипотензия вследствие блокады РААС. Очень редко артериальная гипотензия может быть выраженной и потребовать внутривенного введения жидкости и (или) вазопрессоров.

Стеноз аортального и (или) митрального клапанов, ГОКМП

Препарат Кандесартан - КРКА необходимо с осторожностью применять у пациентов с гемодинамически значимым стенозом аортального и (или) митрального клапанов или с ГОКМП.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на РААС, поэтому таким пациентам применение препарата Кандесартан - КРКА не рекомендуется.

Гиперкалиемия

Одновременное применение препарата Кандесартан - КРКА и калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, или других средств, способных повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин), может привести к развитию гиперкалиемии у пациентов с артериальной гипертензией.

Гиперкалиемия может развиваться и у пациентов с ХСН, принимающих препарат Кандесартан - КРКА. На фоне терапии препаратом Кандесартан - КРКА у пациентов с ХСН рекомендуется проводить периодический контроль содержания калия в сыворотке крови, особенно при одновременном применении ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон).

Общие

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек преимущественно зависят от активности РААС (например, пациенты с тяжелой ХСН или заболеванием почек, включая стеноз почечной артерии), терапия другими препаратами, влияющими через РААС, может сопровождаться развитием артериальной гипотензии, азотемией, олигурией и реже – острой почечной недостаточностью. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при применении АРА II. Выраженное снижение АД у пациентов с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями атеросклеротического генеза может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Антигипертензивный эффект кандесартана может усиливаться под действием других лекарственных препаратов, способных снижать АД, при применении в качестве гипотензивного препарата или по другим показаниям.

Двойная блокада РААС

Доказано, что при одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышается риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Если указанная терапия необходима, ее следует проводить под тщательным наблюдением врача при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов и артериального давления. 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.

Ангионевротический отек кишечника

Были получены сообщения о развитии ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимающих АРА II, включая кандесартан (см. раздел 4.8.). У этих пациентов наблюдались боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Симптомы разрешались после отмены АРА II. Если диагностирован ангионевротический отек кишечника, следует прекратить применение кандесартана и начать соответствующее наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Изучено одновременное применение кандесартана с гидрохлоротиазидом, варфарином, дигоксином, пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоноргестрел), глибенкламидом, нифедипином и эналаприлом. Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

Кандесартан метаболизируется в печени в незначительной степени (с помощью изофермента CYP2C9). Не выявлено влияния на изоферменты CYP2C9 и CYP3A4, действие на другие изоферменты системы цитохрома P450 не изучено.

Гипотензивные средства потенцируют антигипертензивный эффект кандесартана.

Опыт применения других лекарственных средств, действующих на РААС, показывает, что одновременное применение кандесартана и калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, или других средств, способных повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ были отмечены случаи транзиторного повышения концентрации лития в сыворотке крови и развитии токсических реакций. Подобные реакции возможны при одновременном применении препаратов лития и АРА II, что требует периодического контроля концентрации лития в сыворотке крови при комбинированном применении этих препаратов.

При одновременном применении АРА II и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, например, ацетилсалициловая кислота 3 г и более в сутки, может уменьшаться антигипертензивное действие кандесартана.

Как и при применении ингибиторов АПФ, одновременное применение АРА II и НПВП повышает риск снижения функции почек, вплоть до развития почечной недостаточности, что приводит к гиперкалиемии у пациентов с нарушением функции почек. Эта комбинация должна применяться с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Все пациенты должны получать достаточное количество жидкости, необходимо регулярно контролировать функцию почек после начала комбинированной терапии и периодически на фоне терапии.

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС при одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена связана с более высокой частотой встречаемости таких нежелательных реакций, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением одного препарата, действующего на РААС (см. разделы 4.3., 4.4.).

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Кандесартан - КРКА противопоказан при беременности, т. к. кандесартан оказывает прямое воздействие на РААС, может вызывать нарушения развития плода или оказывать негативное влияние на новорожденного, вплоть до летального исхода.

При диагностировании беременности препарат Кандесартан - КРКА необходимо отменить как можно быстрее.

При планировании беременности необходимо перевести пациентку на адекватную альтернативную терапию.

Лактация

Неизвестно, проникает ли кандесартан в грудное молоко человека, но известно, что он проникает в грудное молоко лактирующих крыс.

Во время лечения препаратом Кандесартан - КРКА грудное вскармливание необходимо прекратить.

Новорожденные, матери которых принимали во время беременности препарат Кандесартан - КРКА, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением из-за вероятности развития артериальной гипотензии.

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

Влияние препарата Кандесартан - КРКА на управление транспортными средствами и работу с механизмами не изучалось, но фармакодинамические свойства препарата указывают на то, что подобное влияние отсутствует.

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Артериальная гипертензия

Нежелательные реакции в ходе контролируемых клинических исследований носили умеренный и преходящий характер. Общая частота возникновения нежелательных реакций на фоне приема кандесартана цилексетила 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 обобщенного анализа данных клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией были определены нежелательные реакции при применении кандесартана цилексетила, которые наблюдались с частотой хотя бы на 1 % больше, чем в группе плацебо. Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных реакциях, как головокружение/вертиго, головная боль и респираторные инфекции.

ХСН

Нежелательные реакции, выявленные на фоне применения кандесартана цилексетила у взрослых пациентов с ХСН, соответствовали фармакологическим свойствам препарата и зависели от состояния пациента. В ходе клинических исследований 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 по причине нежелательных реакций. Наиболее частыми нежелательными реакциями были

гиперкалиемию, артериальная гипотензия и нарушение функции почек. Данные реакции наиболее часто встречались у пациентов старше 70 лет, с сахарным диабетом или у пациентов, получавших лечение другими лекарственными препаратами, влияющими на РААС, в частности, ингибиторами АПФ и (или) спиронолактоном.

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции, встречавшиеся при проведении клинических исследований и в ходе пострегистрационного применения. Частота встречаемости нежелательных реакций указана следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Пациенты с артериальной гипертензией

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 – гиперкалиемию, гипонатриемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головокружение/вертиго, головная боль.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

очень редко – кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень редко – тошнота, ангионевротический отек кишечника;

частота неизвестна – диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко – повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови, 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, костной 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:

часто – слабость.

Лабораторные и инструментальные данные: в целом при применении кандесартана цилексетила не было отмечено клинически значимых изменений стандартных лабораторных показателей. Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на РААС,

наблюдалось небольшое снижение гемоглобина. 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.

Пациенты с ХСН

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 – артериальная гипотензия.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:
очень редко – тошнота;
частота неизвестна – диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:
очень редко – повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови, 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, костной и соединительной ткани:
очень редко – боль в спине, артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
часто – нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов (см. раздел 4.4.).

Общие нарушения и реакции в месте введения:
очень редко – слабость.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации креатинина и мочевины, повышение содержания калия в плазме крови. 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
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://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

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, головокружение, тахикардия. Описаны отдельные случаи передозировки кандесартаном (до 672 мг кандесартана цилексетила), закончившиеся выздоровлением пациентов без тяжелых последствий.

Лечение

Перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми вверх ногами, далее следует провести мероприятия, направленные на увеличение ОЦК (введение 0,9 % раствора натрия хлорида внутривенно).

Симптоматическая терапия под контролем жизненно важных функций организма.

Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C09CA06.

Механизм действия/фармакодинамические эффекты

Ангиотензин II – основной гормон РААС, который играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Основными физиологическими эффектами ангиотензина II являются вазоконстрикция, стимуляция продукции альдостерона, регуляция водно-электролитного гомеостаза и стимуляция клеточного роста. Все эти эффекты опосредованы взаимодействием ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами 1 типа (AT1-рецепторы).

Кандесартан – селективный АРА II типа (AT1-рецепторов). Кандесартан не ингибирует АПФ, который осуществляет превращение ангиотензина 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 ангиотензин 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, 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 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 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 (пациенты с артериальной гипертензией)

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 пациентов пожилого возраста (возраст от 70 до 89 лет, 21 % пациентов в возрасте 80 лет и старше) с артериальной гипертензией легкой или умеренной степени тяжести, получающих терапию кандесартана цилексетилем в среднем в течение 3,7 лет (исследование SCOPE – исследование когнитивных функций и прогноза у пациентов пожилого возраста). 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

Клиническая эффективность и безопасность (пациенты с 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 ХСН

и к 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 ингибитор АПФ из-за непереносимости (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 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 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 сниженной систолической функцией левого желудочка (ФВЛЖ $\leq 40\%$), прием кандесартана способствовал снижению общего периферического сосудистого сопротивления и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме крови, а также снижению уровня альдостерона.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Быстро превращается в активное вещество – кандесартан посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта, прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста.

Распределение

После перорального введения раствора кандесартана цилексетила абсолютная биодоступность кандесартана составляет около 40 %. Относительная биодоступность

препарата в форме таблеток по сравнению с пероральным раствором составляет приблизительно 34 %. Таким образом, расчетная абсолютная биодоступность препарата в форме таблеток составляет 14 %. Максимальная концентрация в сыворотке крови ($C_{\max}$) достигается через 3–4 часа после приема препарата в форме таблеток. При увеличении дозы препарата в рекомендуемых пределах концентрация кандесартана повышается линейно. Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента. Прием пищи не оказывает значимого влияния на площадь под кривой «концентрация - время» (AUC), т. е. одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность препарата. Кандесартан активно связывается с белками плазмы крови (> 99 %). Объем распределения кандесартана составляет 0,1 л/кг.

Биотрансформация и элиминация

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и с желчью в 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 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.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) $C_{\max}$ и AUC кандесартана увеличиваются на 50 % и 80 % соответственно по сравнению с молодыми пациентами. Однако антигипертензивный эффект и частота возникновения нежелательных реакций при применении препарата кандесартан не зависят от возраста пациентов.

Почечная недостаточность

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

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени отмечалось повышение среднего значения AUC кандесартана примерно на 20 % в одном исследовании и на 80 % в другом (см. раздел 4.2.). Опыт применения кандесартана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
Крахмал кукурузный
Гипролоза

Макрогол 8000
Кармеллоза кальция
Краситель железа оксид красный (Е172)
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7, 14 или 15 таблеток в блистере из полимерной пленки ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

- блистер по 7 таблеток: 2, 4, 8, 12 или 14 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную;

- блистер по 14 таблеток: 1, 2, 4, 6 или 7 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную;

- блистер по 15 таблеток: 2, 4 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Телефон: +7 (727) 311 08 09

Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002395)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Кандесартан - КРКА доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).