

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кандесартан-СЗ, 8 мг, таблетки

Кандесартан-СЗ, 16 мг, таблетки

Кандесартан-СЗ, 32 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кандесартана цилексетил.

Кандесартан-СЗ, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8 мг кандесартана цилексетила.

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

Кандесартан-СЗ, 16 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 16 мг кандесартана цилексетила.

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

Кандесартан-СЗ, 32 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 32 мг кандесартана цилексетила.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические с фаской и риской.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кандесартан-СЗ 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Кандесартан-СЗ – 8 мг 1 раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение артериального давления (АД), рекомендуется увеличить дозу до 16 мг 1 раз в сутки. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить АД после 4 недель приема препарата Кандесартан-СЗ в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг 1 раз в сутки.

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

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

ХСН

Рекомендуемая начальная доза препарата Кандесартан-СЗ – 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг) 1 раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг 1 раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем её удвоения с интервалами не менее 2 недель (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

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 препарата – 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг). Дозу следует титровать в зависимости от терапевтического эффекта препарата. Клинический опыт применения кандесартана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности (КК < 15 мл/мин) ограничен (см. раздел 4.4).

ХСН: коррекции дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Артериальная гипертензия: пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендуется начинать лечение с суточной дозы 4 мг 1 раз в сутки (1/2 таблетки по 8 мг). Возможно увеличение дозы при необходимости. Препарат Кандесартан-СЗ противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом (см. раздел 4.3).

ХСН: коррекции дозы не требуется.

Сопутствующая терапия

Артериальная гипертензия

Применение препарата Кандесартан-СЗ совместно с диуретиками тиазидного типа (например, гидрохлоротиазидом) может усиливать антигипертензивный эффект препарата Кандесартан-СЗ.

ХСН

Препарат Кандесартан-СЗ можно назначать совместно с другими препаратами, применяемыми при терапии ХСН, например, ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Кандесартан-СЗ у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Принимать 1 раз в сутки, независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к кандесартана цилексетилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период лактации (см. раздел 4.6);
- тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза;
- 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);
- 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 < 30 мл/мин);
- с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки;
- с гемодинамически значимым стенозом аортального и митрального клапана;
- после пересадки почки в анамнезе;
- с цереброваскулярными заболеваниями и ишемической болезнью сердца (ИБС);
- с гиперкалиемией;
- со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК);
- с первичным гиперальдостеронизмом (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям);
- с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Особые указания

Ангионевротический отек кишечника

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

Почечная недостаточность

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

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

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

Совместное применение с ингибиторами АПФ при ХСН

При применении кандесартана в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития нежелательных реакций (НР), 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 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 кандесартан 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. НР можно ожидать при применении АРА II.

Пересадка почки

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

Артериальная гипотензия

У пациентов с ХСН на фоне терапии кандесартаном 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, что наблюдается у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков. Поэтому в начале терапии следует соблюдать осторожность и при необходимости проводить коррекцию гиповолемии.

Двойная блокада РААС

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 < 60 мл/мин/1,73 м²) 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 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 РААС. В связи с этим кандесартан 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 кандесартаном может развиваться гиперкалиемия. При назначении кандесартана 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 Кандесартан-СЗ содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препарат Кандесартан-СЗ содержит натрий. Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть по сути «не содержит натрия».

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 ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) 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 кандесартана с другими гипотензивными средствами потенцирует антигипертензивный эффект.

Опыт применения других лекарственных средств, действующих на РААС, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями соли, 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 пациентов пожилого возраста и у пациентов со сниженным ОЦК. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек после начала комбинированной терапии и периодически на фоне такой терапии.

Комбинации, которые требуется принять во внимание

В фармакокинетических исследованиях было изучено сочетанное применение кандесартана цилексетила с гидрохлоротиазидом, варфарином, дигоксином, пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоноргестрел), глибенкламидом, нифедипином и эналаприлом. Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

Кандесартан биотрансформируется в печени в незначительной степени (изоферментом CYP2C9). Проведенные исследования по взаимодействию не выявили влияния кандесартана на изоферменты CYP2C9 и CYP3A4, действие на другие изоферменты системы цитохрома P450 не изучено.

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 РААС, 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 кандесартан противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Фертильность

Данные о влиянии кандесартана на фертильность человека отсутствуют.

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

Кандесартан 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 приема кандесартана цилексетила. Описанные НР наблюдались с частотой хотя бы на 1 % больше, чем в группе плацебо. По этому определению наиболее часто отмечали головокружение/вертиго, головную боль и респираторные инфекции.

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 ($n=3\ 803$) с плацебо ($n=3\ 796$), 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

Частота НР, приведенных ниже, определялась соответственно следующим образом (классификация Всемирной организации здравоохранения):

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).

Артериальная гипертензия

Таблица 1. Табличное резюме НР при артериальной гипертензии

Системно-органный класс	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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень редко	ангионевротический отек кишечника, 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, костной и соединительной ткани	часто	боль в спине
	очень редко	артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	очень редко	нарушения 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 цилексетила 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 цилексетила в сравнении с плацебо (1,3 % против 0,5 %). При применении кандесартана цилексетила 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. Табличное резюме НР при ХСН

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень редко	ангионевротический отек кишечника, 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, костной и соединительной ткани	очень редко	боль в спине, артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	нарушения 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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

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

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. 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 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 1 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-го 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) 1 раз в сутки

исследовалось в ходе рандомизированного клинического исследования с участием 4 937 пациентов пожилого возраста (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 течении 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 (ОР)=0,72, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,99, $p=0,04$).

ХСН

Согласно результатам программы клинических исследований CHARM (Кандесартан при сердечной недостаточности – Оценка Снижения Уровня Смертности и Заболеваемости) с участием 7 599 пациентов, применение кандесартана цилексетила (средняя доза составила 24 мг/сутки) приводило к снижению частоты смертельных исходов и необходимости в госпитализации по поводу ХСН, а также к улучшению систолической функции левого желудочка. Медиана длительности наблюдения составляла 37,7 месяцев.

В исследовании CHARM-Alternative ($n=2\,028$) у пациентов с 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 ХСН, был значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо (ОР=0,77, 95 % ДИ 0,67–0,89, $p \leq 0,001$). Снижение ОР 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 (ОР=0,85, 95 % ДИ 0,75–0,96, $p=0,011$), что соответствовало снижению ОР на 15 %. Применение кандесартана цилексетила приводило к улучшению функционального класса ХСН по классификации NYHA ($p=0,020$).

В исследовании CHARM-Preserved ($n=3\,023$) 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 (ОР=0,89, 95 % ДИ 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 исследований программы CHARM не было получено достоверных различий частоты смертельных исходов от всех причин в группах кандесартана и плацебо (ОР=0,91, 95 % ДИ 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 β -адреноблокаторы в сочетании с ингибиторами АПФ, при этом эффективность кандесартана не зависела от того, принимает ли пациент оптимальную дозу ингибитора АПФ или нет.

У пациентов с ХСН и ФВЛЖ $\leq 40\%$ 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 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), то есть 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 биотрансформируется в печени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) 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.

Линейность (нелинейность)

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек $C_{\max}$ и AUC кандесартана увеличивались на 50 % и 70 % соответственно, тогда как $T_{1/2}$ 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 пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) C_{max} и AUC кандесартана увеличиваются на 50 % и 80 % соответственно, по сравнению с молодыми пациентами. Однако гипотензивный эффект и частота возникновения НР при применении кандесартана не зависят от возраста пациентов.

Пол

Фармакокинетика кандесартана не зависит от пола пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактозы моногидрат (сахар молочный)
целлюлоза микрокристаллическая 102
крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500)
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
кремния диоксид коллоидный (аэросил)
натрия стеарилфумарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10, 14 или 30 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 и фольги алюминиевой печатной лакированной или фольги алюминиевой с термосвариваемым покрытием, или фольги алюминиевой импортной.

3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток или 1,2 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или импортного, разрешенного к применению МЗ РФ.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

Телефон: +7 (495) 137-80-22

Адрес электронной почты: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Ломоносовский, с.п. Низинское, тер. Производственно-административная зона Кузнецы, ул. Аптекарская, зд. 2, лит. Е

Телефон: +7 (812) 409-11-11

Адрес электронной почты: safety@ns03.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Кандесартан-СЗ 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/