**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**КАНДЕСАР**

**(CANDESAR)**

## *Склад:*

*діюча речовина:* candesartan;

1 таблетка містить кандесартану цилексетилу 32 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; гідроксипропілцелюлоза; макрогол; кальцію карбоксиметилцелюлоза; магнію стеарат; заліза оксид червоний (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* овальні таблетки рожевого кольору, з гравіруванням «С» та «12» по обидва боки від розподільчої риски на одній стороні та з розподільчою рискою – на другій стороні.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему, прості антагоністи рецепторів ангіотензину II. Код АТХ С09С А06.

## *Фармакологічні властивості.*

*Фармакодинаміка.*

Ангіотензин II – головний вазоактивний гормон ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що відіграє роль у патофізіологічному механізмі розвитку артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та інших серцево-судинних захворювань. Він також відіграє роль у патогенезі остаточної гіпертрофії та ураження органів. Основні фізіологічні ефекти ангіотензину II, такі як вазоконстрикція, стимуляція альдостерону, регуляція сольового та водного гомеостазу та стимуляція росту клітин, відбуваються з участю рецепторів типу 1 ($AT_1$).

Кандесартану цилексетил є проліками, придатним для перорального прийому. Він швидко перетворюється в активну речовину, кандесартан, шляхом ефірного гідролізу під час всмоктування з шлунково-кишкового тракту. Кандесартан є антагоністом рецепторів ангіотензину II (АРАII), селективним щодо рецепторів $AT_1$, зі щільним зв’язуванням та повільним від’єднанням від рецептора. Йому невластива агоністична активність.

Кандесартан не гальмує дію ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не помічено впливу на АПФ та посилення брадикініну чи речовини Р. У контрольованих клінічних дослідженнях, під час яких порівнювали кандесартан з інгібіторами АПФ, частота кашлю була нижчою у пацієнтів, які приймали кандесартану цилексетил. Кандесартан не зв'язує та не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, що є важливими у регуляції серцево-судинної системи. Антагонізм до рецепторів ангіотензину II ($AT_1$) призводить до дозозалежного зростання плазмових рівнів реніну, ангіотензину I та ангіотензину II, а також до зменшення плазмової концентрації альдостерону.

Артеріальна гіпертензія

При артеріальній гіпертензії кандесартан призводить до дозозалежного і довготривалого зниження артеріального тиску. Антигіпертензивна активність зумовлена зменшенням системного периферичного опору, який не супроводжується рефлекторним підвищенням частоти серцебиття. Ніщо не вказує на серйозну або посилену гіпотензію після прийому першої дози або на реактивний ефект після припинення лікування.

Після прийому разової дози кандесартану цилексетилу початок антигіпертензивного ефекту зазвичай настає протягом 2 годин. При постійному лікуванні найбільше зниження артеріального тиску з будь-якою дозою зазвичай досягається протягом 4 тижнів та підтримується при довготривалому лікуванні. Згідно з даними мета-аналізу, середній додатковий ефект підвищення дози з 16 мг до 32 мг 1 раз на добу був невеликим. Враховуючи міжіндивідуальну варіабельність, у деяких пацієнтів можна очікувати більше, ніж середній ефект. При застосуванні кандесартану цилексетилу 1 раз на добу він забезпечує ефективне та рівномірне зниження артеріального тиску впродовж 24 годин, з невеликою різницею між максимальним та мінімальним ефектом протягом інтервалу дозування.

При застосуванні кандесартану цилексетилу разом з гідрохлоротіазидом спостерігається додаткове зниження артеріального тиску. Посилений антигіпертензивний ефект також відзначається, якщо кандесартан цилексетил комбінувати з амлодипіном або фелодипіном.

Лікарським засобам, що блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, властивий менш виражений антигіпертензивний ефект у пацієнтів негроїдної раси (які зазвичай складають популяцію з низьким рівнем реніну), ніж у представників інших рас. Це також характерно для кандесартану.

Кандесартан підвищує нирковий кровотік та/або не впливає на швидкість гломерулярної фільтрації, або підвищує її, в той час як судинний опір та фільтраційна фракція є зниженими. У тримісячному клінічному дослідженні з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом II типу та мікроальбумінурією антигіпертензивне лікування кандесартаном цилексетилом зменшувало виділення альбуміну з сечею. У даний час відсутні дані щодо впливу кандесартану на прогресування діабетичної нефропатії. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які страждали на цукровий діабет типу II, 12-тижневе лікування кандесартаном цилексетилом у дозі 8–16 мг не виявляло негативного впливу на глюкозу крові або ліпідний профіль.

Серцева недостатність

Лікування кандесартаном цилексетилом знижує летальність, зменшує рівень госпіталізації через серцеву недостатність та усуває симптоми у пацієнтів з порушенням систолічної функції лівого шлуночка. Позитивний вплив кандесартану на зниження летальності від серцево-

судинних захворювань або частоту першої госпіталізації через хронічну серцеву недостатність (ХСН) був незмінним незалежно від віку, статі та супутнього лікування. Кандесартан був також ефективним у пацієнтів, які одночасно приймали як бета-блокатори, так і інгібітори АПФ, позитивний ефект досягався незалежно від того, чи приймав пацієнт інгібітори АПФ у цільовій дозі, рекомендованій у керівництві з лікування. У пацієнтів з ХСН та порушенням систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка ≤ 40 %) кандесартан знижує системний судинний опір та легеневий капілярний тиск, підвищує активність реніну та концентрацію ангіотензину II у плазмі крові, а також знижує рівні альдостерону.

Подвійне блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Одночасне застосування інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II вивчали у двох широкомасштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях — ONTARGET (Глобальне поточне дослідження із встановленням кінцевих точок телмісартану окремо та в комбінації з раміприлом) і VA NEPHRON-D (Дослідження нефропатії при цукровому діабеті, спонсор — Міністерство у справах ветеранів США). У дослідженні ONTARGET брали участь пацієнти із серцево-судинним чи цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом II типу, що супроводжується ознаками ураження органа-мішені. У дослідженні VA NEPHRON-D брали участь пацієнти із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не виявили значущого сприятливого впливу на результат ниркових та/або серцево-судинних захворювань і на летальність від них, тоді як у порівнянні з монотерапією відзначався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії. Враховуючи схожість фармакодинамічних властивостей, ці результати також застосовні до інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Дослідження ALTITUDE (Дослідження зі встановленням кінцевих точок серцево-судинних захворювань та хвороби нирок при застосуванні аліскірену у хворих на цукровий діабет II типу) було проведено для виявлення позитивного ефекту від додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II пацієнтам із цукровим діабетом II типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або з наявністю обох захворювань. Це дослідження було припинено раніше у зв’язку з підвищеним ризиком побічних реакцій. Смертність від серцево-судинних захворювань та випадки виникнення інсульту були частішими в групі аліскірену, ніж у групі плацебо, повідомлення про побічні реакції, зокрема про серйозні побічні реакції (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та порушення функції нирок), були частішими в групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

*Фармакокінетика.*

Абсорбція та розподіл

Після перорального застосування кандесартану цилексетил перетворюється на активну речовину кандесартан. Абсолютна біодоступність таблетки становить 14 %. Середня пікова концентрація у сироватці крові ($C_{max}$) досягається через 3–4 години після прийому таблетки. Концентрації кандесартану в сироватці крові зростають лінійно з підвищенням доз у межах терапевтичної дози. Різниці у фармакокінетиці кандесартану, яка б була пов’язана зі статтю, не спостерігалося. Прийом їжі не має суттєвого впливу на такий параметр кандесартану як площа

під кривою «концентрація в сироватці — час» (AUC). Кандесартан значною мірою зв'язується з білками плазми (більше 99 %). Видимий об'єм розподілу кандесартану становить 0,1 л/кг. Біодоступність кандесартану не залежить від вживання їжі.

Біотрансформація та виведення

Кандесартан головним чином виводиться у незміненому вигляді із сечею та жовчю і лише невеликою мірою виводиться шляхом печінкового метаболізму (CYP2C9). Наявні дослідження взаємодії вказують на відсутність впливу на CYP2C9 та CYP3A4. На підставі даних *in vitro* не очікується взаємодії *in vivo* з препаратами, метаболізм яких залежить від ізоферментів цитохрому P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 або CYP3A4. Час кінцевого напіввиведення кандесартану становить приблизно 9 годин. Після прийому багаторазових доз акумуляція не відбувається.

Загальний плазмовий кліренс кандесартану становить приблизно 0,37 мл/хв/кг, а нирковий кліренс – приблизно 0,19 мл/хв/кг. Виведення кандесартану нирками відбувається як шляхом гломерулярної фільтрації, так і активної тубулярної секреції. Після прийому пероральної дози $^{14}$C-маркованого кандесартану цилексетилу приблизно 26 % дози виводиться із сечею у вигляді кандесартану та 7 % – у вигляді неактивного метаболіту, хоча приблизно 56 % дози виявляються у фекаліях у вигляді кандесартану та 10 % – у вигляді неактивного метаболіту.

Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів

В осіб літнього віку (від 65 років) $C_{max}$ та AUC кандесартану підвищені приблизно на 50 % та 80 % відповідно порівняно з молодими суб'єктами. Проте реакція артеріального тиску та частота виникнення побічних ефектів є однаковими після прийому встановленої дози лікарського засобу Кандесар у молодих пацієнтів та осіб літнього віку.

У пацієнтів з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами з нормальною нирковою функцією, $C_{max}$ та АСС кандесартану підвищувалися під час багаторазового прийому доз приблизно на 50 % та 70 % відповідно, проте показник періоду напіввиведення залишався незмінним. Відповідні зміни у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю становили приблизно 50 % та 110 % відповідно. Кінцевий період напіввиведення кандесартану був приблизно подвоєний у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Показник AUC кандесартану у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, був подібним до того, що спостерігався у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

У 2 дослідженнях, обидва з яких включали пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю, спостерігалося збільшення середньої AUC кандесартану приблизно на 20 % в одному дослідженні та на 80 % в іншому (див. розділ «Побічні реакції»). Досвіду застосування пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю немає.

**Клінічні характеристики.**

## *Показання.*

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих.

Лікування дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю та порушенням систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка ≤ 40 %): у випадках непереносимості

інгібіторів АПФ або як додаткова терапія до терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту у разі симптоматичної серцевої недостатності, незважаючи на оптимальну терапію, при непереносимості антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

***Протипоказання.***

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату.

Тяжка печінкова недостатність та/або холестаз.

Одночасне застосування кандесартану з препаратами, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам, хворим на цукровий діабет та пацієнтам з ураженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м$^2$) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Період вагітності або годування груддю. Планування вагітності. Дитячий вік.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

До речовин, які вивчали у клінічних фармакокінетичних дослідженнях, належать гідрохлоротіазид, варфарин, дигоксин, пероральні контрацептиви (а саме: етинілестрадіол/ левоноргестрел), глібенкламід, ніфедипін та еналаприл. Не були виявлені ніякі клінічно значущі фармакокінетичні взаємодії з цими лікарськими засобами.

Одночасне застосування із калійзберігаючими діуретиками, добавками калію, замінниками солі, що містять калій та іншими лікарськими засобами, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин тощо), може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові. Рекомендується контроль рівня калію у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час супутнього прийому літію з інгібіторами АПФ повідомлялося про оборотне збільшення концентрацій літію в сироватці крові та токсичність. Подібний ефект може виникнути з антагоністами рецептора ангіотензину II, отже, протягом супутнього прийому рекомендується ретельний моніторинг рівнів літію в сироватці крові.

При одночасному застосуванні антагоністів рецептора ангіотензину II з нестероїдними протизапальними препаратами (наприклад, селективними інгібіторами ЦОХ-2 (циклооксигенази), ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г/добу) та неселективними НСПЗЗ) може виникнути ослаблення антигіпертензивного ефекту.

Як і з іншими інгібіторами АПФ, супутній прийом антагоністів рецептора ангіотензину II та нестероїдних протизапальних засобів може підвищити ризик погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок. Комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо для пацієнтів літнього віку.

Пацієнти повинні одержувати достатню кількість рідини, а також слід враховувати необхідність моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії та періодичного моніторингу надалі.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену пов'язана з більш високою частотою побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження ниркової функції (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з застосуванням одного агента, що діє на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

*Педіатрична популяція*

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

***Особливості застосування.***

*Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

Існують докази того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену збільшує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену таким чином не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо застосування подвійної блокади вважається абсолютно необхідним, це має відбуватися тільки під наглядом фахівця та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, електролітів і артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

*Порушення функції нирок*

Як і у випадку з іншими препаратами, що інгібують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, при лікуванні лікарським засобом Кандесар можна очікувати зміни функції нирок у схильних до цього пацієнтів.

При застосуванні лікарського засобу Кандесар у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та у пацієнтів, які мають порушення функції нирок, рекомендується проводити періодичний моніторинг рівнів калію та креатиніну в сироватці крові. Досвід застосування для пацієнтів з дуже тяжкою або кінцевою стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 15 л/хв) обмежений. Для таких пацієнтів слід з обережністю титрувати дозу Кандесару® з ретельним моніторингом артеріального тиску.

Оцінка стану пацієнтів із серцевою недостатністю має включати періодичні оцінки функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку від 75 років та у пацієнтів з порушенням функції нирок. Протягом титрування дози лікарського засобу Кандесар рекомендується моніторинг рівня креатиніну та калію в сироватці крові. Клінічні дослідження з участю пацієнтів із серцевою недостатністю не включали пацієнтів із рівнем креатиніну в сироватці крові > 265 ммоль/л (> 3 мг/дл).

*Супутня терапія інгібітором АПФ при серцевій недостатності*

Ризик появи побічних ефектів, особливо артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), може зрости при застосуванні кандесартану в комбінації з інгібітором АПФ (див. розділ «Побічні реакції»). Потрійна комбінація інгібітору АПФ, антагоністу рецепторів мінералокортикоїдів та кандесартану також не рекомендується. Застосування такої комбінації повинно проводитися під наглядом фахівця і за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, електролітів і артеріального тиску.

*Гемодіаліз*

Під час проведення діалізу артеріальний тиск може бути особливо чутливим до блокади $AT_1$-рецепторів внаслідок зменшення об'єму плазми та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Тому дозу лікарського засобу Кандесар слід з обережністю титрувати для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, з ретельним контролем артеріального тиску.

*Стеноз ниркової артерії*

Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, включаючи інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), можуть підвищувати рівень сечовини в крові та рівень креатиніну в сироватці крові у пацієнтів з двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки.

*Трансплантація нирок*

Дані про застосування Кандесару пацієнтам після пересадки нирки відсутні.

*Артеріальна гіпотензія*

У пацієнтів із серцевою недостатністю протягом лікування лікарським засобом Кандесар може виникнути гіпотензія. Як описано для інших препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, вона також може виникнути у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які мають зменшений внутрішньосудинний об'єм рідини, наприклад, у тих, хто приймає високі дози діуретиків. На початку лікування слід бути обережними та слід намагатись коригувати гіповолемію.

*Анестезія та хірургічні втручання*

У пацієнтів, які приймають антагоністи ангіотензину II, під час анестезії і при хірургічних втручаннях може розвинутися артеріальна гіпотензія внаслідок блокади ренін-ангіотензинової системи. Дуже рідко гіпотензія може бути настільки тяжкою, що

може бути потрібно застосування внутрішньовенного введення рідини та/або препаратів, що підвищують артеріальний тиск.

*Стеноз аорти та мітрального клапана (обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія)*

Як і з іншими судинорозширювальними препаратами, особливо обережними необхідно бути при лікуванні пацієнтів, які страждають на гемодинамічно значущий стеноз аорти або мітрального клапана, або на обструктивну гіпертрофічну кардіоміопатію.

*Первинний гіперальдостеронізм*

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не реагують на антигіпертензивні лікарські засоби, що діють шляхом інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Тому застосування лікарського засобу Кандесар не рекомендується.

*Гіперкаліємія*

Супутнє застосування лікарського засобу Кандесар з калійзберігаючими діуретиками, добавками калію, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, що можуть підвищити рівень калію (наприклад, гепарин, котримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові у пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію. Слід проводити контроль рівня калію у плазмі крові залежно від обставин.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймають Кандесар, може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові. Комбінація інгібіторів АПФ, калійзберігаючих діуретиків, наприклад, спіронолактону та Кандесар не рекомендується та її слід розглядати тільки після ретельної оцінки потенційних користі і ризику.

*Загальні відомості*

У пацієнтів, чий тонус судин та функція нирок залежать головним чином від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю із застійними явищами або наявністю захворювання нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), лікування іншими лікарськими засобами, що впливають на цю систему, асоціювалося з гострою гіпотензією, азотемією, олігурією у поодиноких випадках – з гострою нирковою недостатністю. Можливість подібних ефектів не можна виключати і в разі застосування АРАІІ. Як і у випадку з будь-яким іншим антигіпертензивним препаратом, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною кардіопатією або ішемічним цереброваскулярним захворюванням може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Антигіпертензивна дія кандесартану може бути посилена при супутньому застосуванні інших лікарських засобів, які знижують артеріальний тиск, незалежно від того, чи призначені вони як антигіпертензивне лікування, чи у зв’язку з іншими показаннями.

*Вагітність*

Не слід розпочинати застосування АРАІІ у період вагітності. Пацієнток, які планують

завагітніти і для яких продовження прийому АРАІІ вважається необхідним, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування з доведеною безпекою застосування у період вагітності. У разі настання вагітності прийом АРАІІ слід негайно припинити і, якщо потрібно, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

У пацієнток після першої менструації потрібно регулярно оцінювати можливість вагітності. Слід надавати відповідну інформацію та вживати заходів, щоб запобігти ризику негативного впливу кандесартану у період вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, лактазної недостатності або мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування у період вагітності.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом І триместру вагітності не переконливі, проте незначне збільшення ризику не може бути виключене. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину ІІ, подібні ризики можуть існувати і для цього класу препаратів. За винятком випадків, коли подовження терапії вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід перейти на альтернативне антигіпертензивне лікування, що має встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. При підтвердженні вагітності прийом антагоністів рецепторів ангіотензину ІІ необхідно негайно припинити, та, якщо потрібно, слід розпочати альтернативну терапію.

Відомо, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину ІІ протягом ІІ та ІІІ триместрів вагітності спричиняє у людини фетотоксичність (послаблення функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо застосування антагоністів рецепторів ангіотензину ІІ відбувалося з ІІ триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового обстеження функції нирок і стану кісток черепа.

Стан немовлят, матері яких застосовували антагоністи рецепторів ангіотензину ІІ, слід ретельно перевіряти щодо розвитку артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Період годування груддю*

Через відсутність будь-якої інформації щодо застосування кандесартану у період годування груддю прийом кандесартану не рекомендується. Бажано застосовувати альтернативні препарати з кращими встановленими профілями безпеки у період годування груддю, особливо при годуванні новонароджених або недоношених немовлят.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

З Кандесаром не проводили жодних досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем або іншими механічними засобами. Однак слід взяти до уваги, що іноді препарат може спричиняти підвищену втомлюваність та запаморочення під час лікування.

## *Спосіб застосування та дози.*

Спосіб застосування

Кандесар слід приймати всередену 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Прийом їжі не впливає на біодоступність кандесартану.

Таблетку можна поділити на дві рівні частини.

Лікарський засіб Кандесар, таблетки по 32 мг, не призначений для початкового лікування ессенціальної гіпертензії або серцевої недостатності.

Застосування при артеріальній гіпертензії

Звичайна рекомендована початкова доза та звичайна підтримуюча доза лікарського засобу Кандесар становить 8 мг 1 раз на добу. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається протягом 4 тижнів від початку лікування. Для деяких пацієнтів, артеріальний тиск яких не контролюється належним чином, дозу можна збільшити від 16 мг 1 раз на добу до 32 мг 1 раз на добу (максимальна доза). Терапію слід коригувати відповідно до реакції артеріального тиску.

Кандесар також можна застосовувати разом з іншими антигіпертензивними засобами (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»). Доведено, що додавання гідрохлоротіазиду забезпечує додатковий антигіпертензивний ефект з різними дозами Кандесару.

*Застосування пацієнтам літнього віку*

У пацієнтів літнього віку не потрібно коригування початкової дози.

*Застосування пацієнтам зі зменшенням внутрішньосудинного об'єму циркулюючої рідини*

Початкову дозу 4 мг слід призначати пацієнтам із ризиком появи артеріальної

гіпотензії, наприклад, пацієнтам з можливим зменшенням об’єму циркулюючої рідини (див. розділ «Особливості застосування»).

*Застосування при порушенні функції нирок*

Початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок, включаючи пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, становить 4 мг. Дозу слід титрувати відповідно до реакції. Досвід застосування у пацієнтів з дуже тяжкою або кінцевою стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

*Застосування при порушенні функції печінки*

Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки рекомендується початкова доза 4 мг 1 раз на добу. Дозу можна коригувати відповідно до реакції артеріального тиску. Кандесар протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки та/або холестазом (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

*Застосування пацієнтам негроїдної раси*

Антигіпертензивний ефект кандесартану є менш вираженим у пацієнтів негроїдної раси порівняно з іншими. Таким чином, титрування лікарського засобу Кандесар у бік збільшення та супутня терапія для контролю артеріального тиску можуть бути частіше необхідні пацієнтам негроїдної раси (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Застосування при серцевій недостатності

Звичайна рекомендована початкова доза лікарського засобу Кандесар при серцевій недостатності становить 4 мг 1 раз на добу. Титрування у бік збільшення до цільової дози 32 мг 1 раз на добу (максимальна доза) або до максимальної переносимої дози проводиться шляхом її подвоєння з інтервалом не менше 2 тижнів.

Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю завжди має включати оцінювання функції нирок, у тому числі моніторинг креатиніну та калію сироватки крові. Кандесар можна застосовувати разом з іншим лікуванням з приводу серцевої недостатності, включаючи інгібітори АПФ, бета-блокатори, діуретики та дигіталіс або комбінацію цих лікарських засобів. Кандесартан можна застосовувати разом із інгібіторами АПФ у хворих із симптомами серцевої недостатності, незважаючи на оптимальну терапію, при непереносимості антагоністів рецепторів мінералокортикоїдів. Комбінація інгібіторів АПФ, калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону) та кандесартану не рекомендується і її слід застосовувати тільки після ретельного оцінювання потенційних переваг та ризиків (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

*Особливі категорії пацієнтів*

Не потрібно коригування початкової дози для пацієнтів літнього віку або для пацієнтів зі зниженням внутрішньосудинного об’єму рідини, порушенням функції нирок або легким та помірним порушенням функції печінки.

Педіатрична популяція: безпека та ефективність лікарського засобу Кандесар для лікування серцевої недостатності у дітей (від народження до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

***Діти.***

Безпека та ефективність Кандесару для дітей не встановлені.

***Передозування.***

Симптоми

На основі фармакологічних висновків, основним проявом передозування, імовірно, буде симптоматична гіпотензія та запаморочення. В індивідуальних реєстраційних повідомленнях про передозування (до 672 мг кандесартану цилексетилу) йдеться про одужання пацієнтів без ускладнень.

Лікування

При виникненні симптоматичної гіпотензії слід розпочати симптоматичне лікування з моніторингом життєвих показників. Пацієнта слід покласти на спину з трохи піднятими ногами. Якщо цього недостатньо, слід збільшити об’єм плазми за допомогою інфузії, наприклад, ізотонічного сольового розчину. Можуть бути введені симпатоміметики, якщо вищевказаних заходів недостатньо. Кандесартан не виводиться за допомогою гемодіалізу.

***Побічні реакції.***

Лікування артеріальної гіпертензії

У контрольованих клінічних дослідженнях побічні ефекти були легкими та тимчасовими і порівнюваними з плацебо. Загальна частота виникнення побічних ефектів не показала жодної залежності від дози або віку. Відмова від лікування через побічні ефекти була подібною у кандесартану цилексетилу (3,1 %) та плацебо (3,2 %). В об’єднаному аналізі даних клінічних досліджень повідомлялося про такі побічні реакції, що виникли при прийомі кандесартану цилексетилу (частота появи побічних реакцій при прийомі кандесартану цилексетилу щонайменше на 1 % вища, ніж частота появи таких реакцій при застосуванні плацебо). Згідно з цим визначенням, найчастішими небажаними реакціями були запаморочення/вертиго, головний біль та інфекції дихальних шляхів.

Побічні реакції класифіковані відповідно до їхньої частоти:

- дуже часто: ≥ 1/10;
- часто: ≥ 1/100, < 1/10;
- нечасто: ≥ 1/1000, <1/100;

- рідко: ≥ 1/10000, < 1/1000;
- дуже рідко: < 10000;
- невідомо (не можна встановити частоту з наявних даних).

| **Система організму** | **Частота появи** | **Побічна реакція** |
|---|---|---|
| *Інфекції та інвазії* | Часто | Інфекції дихальних шляхів |
| *З боку крові та лімфатичної системи* | Дуже рідко | Лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз |
| *З боку обміну речовин та харчування* | Дуже рідко | Гіперкаліємія, гіпонатріємія |
| *З боку нервової системи* | Часто | Запаморочення/вертиго, головний біль |
| *З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння* | Дуже рідко | Кашель |
| *З боку шлунково-кишкового тракту* | Дуже рідко | Нудота |
| | Невідомо | Діарея |
| *З боку печінки та жовчовивідних шляхів* | Дуже рідко | Підвищення рівня печінкових ферментів, порушення печінкової функції або гепатит |
| *З боку шкіри та підшкірної клітковини* | Дуже рідко | Ангіоневротичний набряк, висипання, кропив’янка, свербіж |
| *З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини* | Дуже рідко | Біль у спині, артралгія, міалгія |
| *З боку нирок та сечовивідних шляхів* | Дуже рідко | Погіршення функції нирок, включаючи ниркову недостатність у чутливих пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування») |

*Результати лабораторних аналізів*

У більшості випадків не спостерігалося клінічно значущого впливу кандесартану цилексетилу на звичайні лабораторні показники. Як і при застосуванні інших інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, відзначено незначне зниження рівня гемоглобіну. Зазвичай для пацієнтів, які приймають Кандесар, немає необхідності у постійному моніторингу лабораторних показників. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю рекомендується періодичний моніторинг рівнів калію та креатиніну сироватки крові.

Лікування серцевої недостатності

Профіль побічних реакцій кандесартану цилексетилу у пацієнтів із серцевою недостатністю узгоджувався з фармакологічними властивостями препарату та станом здоров’я пацієнтів. У клінічній програмі CHARM, у якій порівнювався кандесартану цилексетилу дозах до 32 мг (n = 3803) із плацебо (n 3796), 21 % пацієнтів групи кандесартану цилексетилу і 16,1 % пацієнтів групи плацебо припинили лікування через розвиток побічних реакцій. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції,

як гіперкаліємія, гіпотензія та ниркова недостатність. Ці реакції найчастіше спостерігалися у пацієнтів віком від 70 років, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів, які приймали інші лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, зокрема інгібітори АПФ та/або спіронолактон.

У таблиці нижче зазначені дані щодо небажаних реакцій, що спостерігалися під час клінічних досліджень та постмаркетингового спостереження.

| **Система організму** | **Частота появи** | **Побічна реакція** |
|---|---|---|
| *З боку крові та лімфатичної системи* | Дуже рідко | Лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз |
| *З боку метаболізму та травлення* | Часто | Гіперкаліємія |
| | Дуже рідко | Гіпонатріємія |
| *З боку нервової системи* | Дуже рідко | Запаморочення, головний біль |
| *З боку судин* | Часто | Гіпотензія |
| *З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння* | Дуже рідко | Кашель |
| *З боку шлунково-кишкового тракту* | Дуже рідко | Нудота |
| | Невідомо | Діарея |
| *З боку печінки та жовчовивідних шляхів* | Дуже рідко | Підвищення рівня печінкових ферментів, порушення печінкової функції або гепатит |
| *З боку шкіри та підшкірних тканин* | Дуже рідко | Ангіоневротичний набряк, висипання, кропив’янка, свербіж |
| *З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини* | Дуже рідко | Біль у спині, артралгія, міалгія |
| *З боку нирок та сечовивідних шляхів* | Дуже рідко | Порушення функції нирок, включаючи ниркову недостатність у схильних до цього пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування») |

*Результати лабораторних аналізів*

У пацієнтів, які приймали Кандесар за показанням серцевої недостатності, часто зустрічаються гіперкаліємія та ниркова недостатність. Рекомендується періодичний моніторинг рівнів креатиніну та калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану

інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

***Термін придатності.*** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С, у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 1 або по 3 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед.

Sun Pharmaceutical Industries Limited.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

с. Гангувала, Паонта Сахіб, Дістрікт Сірмоур, Хімачал Прадеш 173025, Індія.

V. Ganguwala, Paonta Sahib, District Sirmour, Himachal Pradesh 173025, India.