

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАНДЕСАР

(CANDESAR)

діюча речовина: candesartan;

1 таблетка містить кандесартану цилексетилу 4 мг, або 8 мг, або 16 мг;

допоміжні речовини:

лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний, кальцію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, макрогол 6000, магнію стеарат, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 4 мг: таблетки рожевого кольору капсулоподібної форми з тисненням «С9» з одного боку та глибокою розподільчою рискою з іншого боку;

таблетки по 8 мг: таблетки рожевого кольору капсулоподібної форми з тисненням «С» та «10» по обидва боки від розподільчої риси з одного боку та розподільчою рискою з іншого боку;

таблетки по 16 мг: таблетки рожевого кольору капсулоподібної форми з тисненням «С» та «11» по обидва боки від розподільчої риси з одного боку та розподільчою рискою з іншого боку;

Фармакотерапевтична група. Антагоністи рецепторів ангіотензину II. Код АТХ С09С А06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Основні фізико-хімічні властивості:

Механізм дії

Ангіотензин II – головний вазоактивний гормон ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що відіграє роль у патофізіологічному механізмі розвитку артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та інших серцево-судинних захворювань. Він також відіграє роль у патогенезі гіпертрофії та ураження органів-мішеней. Основні фізіологічні ефекти ангіотензину II, такі як вазоконстрикція, стимуляція альдостерону, регуляція сольового та водного гомеостазу і стимуляція росту клітин, відбуваються з участю рецепторів типу 1 (AT₁).

Фармакодинамічні ефекти

Кандесартану цилексетил є препаратом-попередником, придатним для перорального застосування. Він швидко перетворюється в активну речовину кандесартан шляхом ефірного гідролізу під час всмоктування з травного тракту. Кандесартан є АРАІІ, селективним щодо рецепторів АТ₁, з міцним зв'язуванням і повільним від'єднанням від рецептора. Він не має агоністичної активності.

Кандесартан не інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), що перетворює ангіотензин I до ангіотензину II і руйнує брадикінін. Не відзначено впливу на АПФ і потенціювання брадикініну або субстанції Р. У контрольованих клінічних дослідженнях, у яких порівнювали кандесартан з інгібіторами АПФ, частота виникнення кашлю була нижчою у пацієнтів, які отримували кандесартану цилексетил. Кандесартан не зв'язує та не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, важливі у регуляції серцево-судинної системи. Антагонізм до рецепторів ангіотензину II (АТ₁) призводить до дозозалежного підвищення плазматичних рівнів реніну, ангіотензину I і ангіотензину II, а також до зменшення плазматичної концентрації альдостерону.

Клінічна ефективність та безпека

Артеріальна гіпертензія

При артеріальній гіпертензії кандесартан спричиняє дозозалежне довготривале зниження артеріального тиску. Антигіпертензивна дія відбувається за рахунок зменшення системного периферичного опору без рефлекторного підвищення частоти серцевих скорочень. Вказівки на серйозну або посилену артеріальну гіпотензію після прийому першої дози або синдром відміни після припинення лікування відсутні.

Після застосування разової дози кандесартану цилексетилу початок антигіпертензивного ефекту зазвичай спостерігається протягом 2 годин. При тривалому лікуванні основне зменшення артеріального тиску при застосуванні будь-якої дози зазвичай досягається протягом 4 тижнів і зберігається впродовж довгострокового лікування. Згідно з даними мета-аналізу, середній додатковий ефект при збільшенні дози від 16 мг до 32 мг 1 раз на добу був незначний. Враховуючи індивідуальні особливості, у деяких пацієнтів можна очікувати більш виражений ефект, порівняно із середнім. Кандесартану цилексетил при застосуванні 1 раз на добу забезпечує ефективне і поступове зниження артеріального тиску протягом 24 годин із незначною відмінністю між максимальним і мінімальним ефектами під час інтервалу дозування. Антигіпертензивний ефект і переносимість кандесартану та лозартану порівнювали у ході двох рандомізованих, подвійних сліпих досліджень з участю загалом 1268 пацієнтів із легкою або помірною артеріальною гіпертензією. Мінімальне зниження артеріального тиску (сistolічного/діастолічного) становило 13,1/10,5 мм рт. ст. при застосуванні 32 мг кандесартану цилексетилу 1 раз на добу і 10,0/8,7 мм рт. ст. - при застосуванні 100 мг лозартану калію 1 раз на добу (різниця у зниженні артеріального тиску 3,1/1,8 мм рт. ст., $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

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

Лікарські засоби, які блокують РААС, мають менш виражений антигіпертензивний ефект у пацієнтів негроїдної раси (зазвичай пацієнти з низьким рівнем реніну), ніж у пацієнтів інших рас. Це також характерно для кандесартану.

Кандесартан посилює нирковий кровотік і не впливає або підвищує швидкість клубочкової фільтрації за рахунок зменшення ниркового судинного опору і фракції фільтрації. У тримісячному клінічному дослідженні з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом II типу і мікроальбумінурією антигіпертензивне лікування кандесартаном цилексетилом зменшувало виділення альбуміну із сечею. На даний час даних щодо впливу кандесартану на прогресування діабетичної нефропатії немає.

Вплив кандесартану цилексетилу у дозах 8-16 мг (середня доза – 12 мг) 1 раз на добу на серцево-судинну захворюваність і летальність оцінювали у ході рандомізованого клінічного дослідження з участю 4937 пацієнтів літнього віку (віком 70-89 років; 21 % - віком від 80 років) з легкою та помірною артеріальною гіпертензією із середньою тривалістю 3,7 року (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly – Дослідження когнітивної здатності та прогнозу у пацієнтів літнього віку). Пацієнти отримували кандесартану цилексетил або плацебо разом з іншим антигіпертензивним лікуванням, що додавали при необхідності. Артеріальний тиск знижувався зі 166/90 до 145/80 мм рт. ст. у групі лікування кандесартаном і зі 167/90 до 149/82 мм рт. ст. - у контрольній групі. Статистично значущої різниці кількості великих серцево-судинних явищ у первинній кінцевій точці не виявлено. Зареєстровано 26,7 явищ на 1000 пацієнто-років у групі лікування кандесартаном проти 30 явищ на 1000 пацієнто-років у контрольній групі.

Серцева недостатність

Лікування кандесартаном цилексетилом знижує летальність, знижує кількість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності і полегшує симптоми у пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, що було відзначено у ході програми «Кандесартан при серцевій недостатності – оцінка зниження летальності та захворюваності» (CHARM).

Ця плацебо-контрольована подвійна сліпа дослідницька програма з участю пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) функціональних класів II-IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) складалася з трьох окремих досліджень: CHARM-Альтернатива (n=2028) з участю пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) ≤ 40 %, яких не лікували інгібіторами АПФ через непереносимість (переважно внаслідок кашлю, 72 %), CHARM-Додавання (n=2548) за участю пацієнтів із ФВЛШ ≤ 40 %, які отримували інгібітори АПФ, і CHARM-Збереження (n=3023) за участю пацієнтів із ФВЛШ ≥ 40 %.

У дослідженні CHARM-Альтернатива композитна кінцева точка серцево-судинної летальності або першої госпіталізації з приводу ХСН була значно меншою при лікуванні кандесартаном порівняно з плацебо (відносний ризик зменшувався на 23 %). Композитна кінцева точка летальності з будь-якої причини або першої госпіталізації з приводу ХСН також була значно знижена у групі кандесартану з абсолютною різницею у 6 %. Обидві складові цих композитних кінцевих точок – летальність і захворюваність (госпіталізація з приводу ХСН) – свідчать на користь сприятливого ефекту кандесартану. Лікування кандесартаном цилексетилом призводило до покращення функціонального класу за NYHA (p=0,008).

У дослідженні CHARM-Додавання композитна кінцева точка серцево-судинної летальності або першої госпіталізації з приводу ХСН була значно зниженою у групі кандесартану порівняно з плацебо (відносний ризик зменшувався на 15 %). Композитна кінцева точка летальності з будь-якої причини або першої госпіталізації з приводу ХСН також була значно знижена у групі кандесартану, з абсолютною різницею у 3,9 %. Обидві складові цих композитних кінцевих точок – летальність і захворюваність – свідчать на користь сприятливого ефекту кандесартану. Лікування кандесартаном цилексетилом призводило до покращення функціонального класу за NYHA (p=0,020).

У дослідженні CHARM-Збереження статистично значущого зменшення композитних точок серцево-судинної летальності або першої госпіталізації з приводу ХСН досягнуто не було.

Летальність з будь-яких причин не була статистично значущою при аналізі окремо в кожному з трьох досліджень CHARM. Однак летальність з будь-яких причин була також оцінена у сукупній популяції досліджень CHARM-Альтернатива і CHARM-Додавання, ВР 0,88 (95 % ДІ: 0,79-0,98; $p=0,018$), та усіх трьох досліджень, ВР 0,91 (95 % ДІ: 0,83-1,00; $p=0,055$).

Позитивні ефекти кандесартану були постійними, незалежно від віку, статі і супутньої медикаментозної терапії. Кандесартан також був ефективний у пацієнтів, які одночасно отримували бета-блокатори та інгібітори АПФ, при цьому позитивний ефект був отриманий незалежно від того, чи приймав пацієнт інгібітори АПФ у цільовій дозі, рекомендованій інструкцією для медичного застосування.

У пацієнтів із ХСН і зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВЛШ ≤ 40) кандесартан знижує системний судинний опір і тиск заклинювання легеневих капілярів, підвищує активність реніну в плазмі крові і концентрацію ангіотензину II, а також знижує рівні альдостерону.

Фармакокінетика.

Всмоктування і розподіл

Після перорального застосування кандесартану цилексетил перетворюється на активну речовину кандесартан. Абсолютна біодоступність кандесартану становить приблизно 40 % після орального застосування розчину кандесартану цилексетилу. Відносна біодоступність лікарської форми таблеток порівняно з таким же розчином для орального застосування становить приблизно 34 % з дуже невеликою мінливістю. Розрахункова абсолютна біодоступність таблетки, таким чином, становить 14 %. Середня максимальна сироваткова концентрація ($C_{\max}$) досягається через

3-4 години після прийому таблетки. Сироваткові концентрації кандесартану зі збільшенням доз у межах терапевтичного діапазону дозування зростають лінійно. Відмінностей у фармакокінетиці кандесартану, пов'язаних зі статтю, не спостерігали. Вживання їжі не впливає на площу під кривою «сироваткова концентрація-час» (AUC) кандесартану.

Кандесартан значною мірою зв'язується з білками плазми крові (понад 99 %). Уявний об'єм розподілу кандесартану становить 0,1 л/кг.

Прийом їжі не впливає на біодоступність кандесартану.

Метаболізм та виведення

Кандесартан виводиться переважно у незміненому вигляді із сечею та жовчю і тільки незначною мірою – за рахунок печінкового метаболізму (CYP2C9). Згідно з даними *in vitro* досліджень, не очікується *in vivo* взаємодії з препаратами, метаболізм яких залежить від ізоферментів CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 або CYP3A4 цитохрому P450. Кінцевий період напіввиведення кандесартану становить приблизно 9 годин. Акумуляції після багаторазових доз немає.

Загальний плазматичний кліренс кандесартану становить приблизно 0,37 мл/хв/кг з нирковим кліренсом близько 0,19 мл/хв/кг. Виведення кандесартану нирками відбувається як шляхом клубочкової фільтрації, так і за допомогою активної канальцевої секреції. Після орального

застосування дози міченого радіоізотопом ^{14}C кандесартану цилексетилу приблизно 26 % дози виводиться із сечею у вигляді кандесартану і 7 % – у вигляді неактивного метаболіту, тоді як приблизно 56 % дози відновлюється у калі у вигляді кандесартану і 10 % – у вигляді неактивного метаболіту.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

У пацієнтів літнього віку (від 65 років) C_{max} і AUC кандесартану підвищені приблизно на 50% і 80% відповідно порівняно з пацієнтами молодого віку. Однак реакція артеріального тиску і частота побічних явищ після прийому дози препарату Кандесар подібні у пацієнтів молодого і літнього віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів з порушенням функції нирок легкого і середнього ступеня C_{max} і AUC кандесартану зростали при повторному застосуванні приблизно на 50 % і 70 % відповідно, але $t_{1/2}$ залишався незмінним порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Відповідні зміни у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня становили приблизно 50 % і 110 % відповідно. Кінцевий $t_{1/2}$ кандесартану був приблизно подвоєний у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня. AUC кандесартану у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була близькою до цього показника у пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня.

У двох дослідженнях, що включали пацієнтів з порушенням функції печінки середнього ступеня, спостерігали зростання середньої AUC кандесартану приблизно на 20 % в одному дослідженні і на 80 % – в іншому (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Досвід застосування препарату пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня відсутній.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих.

Лікування дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю та порушенням систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$) як додаткова терапія до інгібіторів АПФ або у випадках непереносимості інгібіторів АПФ.

Протипоказання.

Гіперчутливість до кандесартану цилексетилу або до будь-якої з допоміжних речовин.

Порушення функції печінки тяжкого ступеня та/або холестаза.

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) одночасне застосування препарату Кандесар і препаратів, що містять аліскірен, протипоказане.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, які вивчали у ході клінічних фармакокінетичних досліджень, включають гідрохлоротіазид, варфарин, дигоксин, оральні контрацептиви (тобто етинілестрадіол/левоноргестрел), глібенкламід, ніфедипін та еналаприл. Клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії з цими лікарськими засобами не відзначали.

Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, препаратів калію, замінників солі, що містять калій, або інших лікарських засобів (наприклад, гепарину) може підвищувати рівень калію. Моніторинг рівня калію слід здійснювати належним чином (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомляли про оборотне підвищення сироваткових концентрацій літію і токсичності при одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ. Подібний ефект може спостерігатися при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАII). Застосування кандесартану з літієм не рекомендоване. Якщо підтверджено необхідність застосування комбінації, рекомендований ретельний моніторинг сироваткових рівнів літію.

При одночасному застосуванні АРАII з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (тобто селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (>3 г/добу) і неселективними НПЗП) може спостерігатися послаблення антигіпертензивного ефекту.

Як і при застосуванні інгібіторів АПФ, одночасне застосування АРАII і НПЗП може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність і підвищення рівня калію, особливо у пацієнтів з уже наявною ослабленою функцією нирок. Комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнту необхідно забезпечити належну гідратацію, а також приділити увагу моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії та періодично в подальшому.

Дані клінічного дослідження свідчать, що подвійна блокада РААС за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з більшою частотою побічних явищ, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням тільки лікарського засобу, що впливає на РААС.

Особливості застосування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують докази, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована. Якщо терапія подвійною блокадою вважається абсолютно необхідною, її слід здійснювати тільки під наглядом спеціаліста і за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, електролітів та артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Порушення функції нирок

Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що інгібують РААС, можна очікувати зміни

функції нирок у чутливих пацієнтів, які отримують Кандесар.

При застосуванні препарату Кандесар пацієнтам із артеріальною гіпертензією і порушенням функції нирок рекомендується періодичний моніторинг рівня калію і креатиніну в сироватці крові. Досвід застосування препарату пацієнтам із порушенням функції нирок дуже важкого ступеня або на термінальній стадії ($\text{Кл}_{\text{креатиніну}} < 15 \text{ мл/хв}$) обмежений. Таким пацієнтам дозу препарату Кандесар слід підбирати обережно, здійснюючи моніторинг артеріального тиску.

Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю повинно включати періодичну оцінку функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку (від 75 років), а також у пацієнтів із порушенням функції нирок. Під час підбору дози препарату Кандесар рекомендований моніторинг рівня креатиніну і калію в сироватці крові. Клінічні дослідження серцевої недостатності не включали пацієнтів із рівнем креатиніну в сироватці крові $> 265 \text{ мкмоль/л}$ ($> 3 \text{ мг/дл}$).

Супутня терапія із застосуванням інгібіторів АПФ при серцевій недостатності

Ризик побічних реакцій, особливо артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), може зростати при застосуванні препарату Кандесар у комбінації з інгібіторами АПФ. Потрібна комбінація інгібітора АПФ, антагоніста рецепторів мінералокортикоїдів і кандесартану також не рекомендована. Застосування цих комбінацій повинно здійснюватися тільки під наглядом спеціаліста і за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, електролітів і артеріального тиску.

Не слід застосовувати інгібітори АПФ одночасно з блокаторами рецепторів ангіотензину II пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Гемодіаліз

Під час діалізу артеріальний тиск може бути особливо чутливим до блокування AT_1 -рецепторів у результаті зменшення об'єму плазми крові та активації РААС. Тому пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, дозу препарату Кандесар слід підбирати обережно, здійснюючи моніторинг артеріального тиску.

Стеноз ниркової артерії

Лікарські засоби, що впливають на РААС, включаючи АРАІІ, можуть підвищувати рівні сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові у пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки.

Трансплантація нирки

Досвід застосування препарату Кандесар пацієнтам із нещодавно перенесеною трансплантацією нирки обмежений.

Артеріальна гіпотензія

У пацієнтів із серцевою недостатністю під час лікування препаратом Кандесар може виникати артеріальна гіпотензія. Вона також може виникати у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з внутрішньосудинним зменшенням об'єму циркулюючої крові, наприклад у тих, хто отримує високі дози діуретиків. Слід з обережністю розпочинати терапію препаратом та вжити заходів щодо корекції гіповолемії.

Анестезія та хірургічні втручання

У пацієнтів, яких лікують антагоністами ангіотензину II, під час анестезії та хірургічних втручань може виникати артеріальна гіпотензія внаслідок блокади ренін-ангіотензинової системи. Дуже рідко артеріальна гіпотензія може бути тяжкою і вимагати внутрішньовенного введення рідини та/або застосування судинозвужувальних засобів.

Стеноз аортального та мітрального клапанів (обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія)

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, особлива обережність показана пацієнтам із гемодинамічно значущим стенозом аортального чи мітрального клапанів або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом у більшості випадків не будуть реагувати на антигіпертензивні лікарські засоби, що діють завдяки пригніченню РААС. Таким чином, застосування препарату Кандесар цій групі пацієнтів не рекомендоване.

Гіперкаліємія

Одночасне застосування препарату Кандесар і калійзберігаючих діуретиків, препаратів калію, замінників солі, що містять калій, або інших лікарських засобів, здатних підвищувати рівень калію (наприклад гепарин), може призводити до підвищення рівня сироваткового калію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Слід належним чином здійснювати моніторинг рівня калію.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, яких лікують препаратом Кандесар, може виникати гіперкаліємія. Рекомендований періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові. Комбінація інгібітора АПФ, калійзберігаючого діуретику (наприклад, спіронолактону) і препарату Кандесар не рекомендована; її призначення слід розглядати тільки після ретельної оцінки потенційної користі та ризику.

Загальні

У пацієнтів, у яких судинний тонус і функція нирок залежать переважно від активності РААС (наприклад, пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю або основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), лікування іншими лікарськими засобами, що впливають на цю систему, було пов'язане з гострою артеріальною гіпотензією, азотемією, олігурією, рідко – з гострою нирковою недостатністю. Можливість подібних ефектів не може бути виключена при застосуванні АРАІІ. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного засобу, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією або ішемічним цереброваскулярним захворюванням може призводити до інфаркту міокарда або інсульту.

Антигіпертензивний ефект кандесартану може посилюватися іншими лікарськими засобами, що мають властивість знижувати артеріальний тиск, незалежно від того, застосовують їх як антигіпертензивні засоби чи за іншими показаннями.

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

Вагітність

Застосування АРАІІ не слід розпочинати у період вагітності. За винятком випадків, коли продовження терапії АРАІІ вважається вкрай необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативне антигіпертензивне лікування, що має встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність діагностовано, лікування АРАІІ слід негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію.

У пацієнок у постменархіальному періоді можливість завагітніти слід оцінювати на загальній основі. Потрібно надати відповідну інформацію та/або вжити заходів для запобігання ризику впливу препарату у період вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату у період вагітності протипоказане. Кандесар не рекомендується для застосування у період годування груддю.

Вагітність

Епідеміологічні докази щодо ризику тератогенності після експозиції інгібіторів АПФ у період

I триместру вагітності не дають змоги зробити остаточний висновок, проте незначне підвищення ризику не можна виключити. Оскільки контрольовані епідеміологічні дані щодо ризику при застосуванні АРАІІ відсутні, подібні ризики можуть існувати і для цього класу лікарських засобів. За винятком випадків, коли продовження терапії АРАІІ вважається вкрай необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативне антигіпертензивне лікування, що має встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність діагностовано, лікування препаратами АРАІІ слід негайно припинити та у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

Новонароджені, чиї матері отримували АРАІІ, потребують ретельного спостереження на предмет артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Період годування груддю

Оскільки інформації щодо застосування препарату Кандесар у період годування груддю немає, Кандесар не рекомендований для застосування в цей період. Слід віддати перевагу альтернативним методам лікування з краще вивченими профілями безпеки у період годування груддю, особливо у період годування новонароджених або недоношених дітей.

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

Досліджень впливу кандесартану на здатність керувати транспортними засобами і працювати з механізмами не проводили. Проте слід враховувати, що під час лікування препаратом Кандесар іноді можуть розвиватися запаморочення або підвищена втомлюваність.

Спосіб застосування та дози.

Дозування при артеріальній гіпертензії

Рекомендована початкова доза і звичайна підтримуюча доза препарату Кандесар становить 8 мг 1 раз на добу. У більшості випадків антигіпертензивний ефект досягається протягом 4 тижнів. У деяких пацієнтів із недостатнім контролем артеріального тиску дозу можна збільшити до 16 мг 1 раз на добу і максимум до 32 мг 1 раз на добу. Терапія вимагає корекції 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» і «Фармакологічні властивості»). Відзначено, що додавання гідрохлоротіазиду забезпечує додатковий антигіпертензивний ефект із різними дозами препарату Кандесар.

Пацієнти літнього віку

Корекція початкової дози пацієнтам літнього віку не потрібна.

Пацієнти зі зменшенням внутрішньосудинного об'єму циркулюючої крові

У пацієнтів з ризиком розвитку артеріальної гіпотензії, таких як пацієнти з можливою дегідратацією, може розглядатися застосування початкової дози 4 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок, включаючи пацієнтів на гемодіалізі, -

4 мг. Дозу слід підбирати відповідно до реакції на лікування. Досвід застосування препарату пацієнтам із порушенням функції нирок дуже важкого ступеня або на термінальній стадії ($\text{Кл}_{\text{креатиніну}} < 15 \text{ мл/хв}$) обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Пацієнтам із порушенням функції печінки легкого і середнього ступеня рекомендована початкова доза становить 4 мг 1 раз на добу. Дозу можна коригувати відповідно до реакції на лікування. Пацієнтам із порушенням функції печінки важкого ступеня та/або холестазом Кандесар протипоказаний (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти негроїдної раси

У пацієнтів негроїдної раси антигіпертензивний ефект кандесартану менш виражений, ніж у пацієнтів інших рас. Отже, необхідність у збільшенні дози препарату Кандесар і супутній терапії для контролю артеріального тиску може частіше виникати у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Дозування при серцевій недостатності

Звичайна рекомендована початкова доза препарату Кандесар становить 4 мг 1 раз на добу. Збільшення до цільової дози 32 мг 1 раз на добу (максимальна доза) або найвищої переносимої дози відбувається за рахунок подвоєння дози з проміжками не менше 2 тижнів (див. розділ «Особливості застосування»). Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю завжди має включати оцінку функції нирок, у тому числі моніторинг креатиніну і калію сироватки крові. Кандесар можна застосовувати разом з іншими препаратами для лікування серцевої

недостатності, включаючи інгібітори АПФ, бета-блокатори, діуретики та дигіталіс або комбінацію цих лікарських засобів. Пацієнтам із симптомами серцевої недостатності, незважаючи на оптимальну стандартну терапію серцевої недостатності, при непереносимості антагоністів рецепторів мінералокортикоїдів Кандесар можна застосовувати одночасно з інгібіторами АПФ. Комбінація інгібітора АПФ, калійзберігаючого діуретику і препарату Кандесар не рекомендована; її призначення слід розглядати тільки після ретельної оцінки потенційної користі та ризику (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» і «Фармакологічні властивості»).

Особливі групи пацієнтів

Корекція початкової дози пацієнтам літнього віку або пацієнтам зі зменшенням внутрішньосудинного об'єму циркулюючої крові, або з порушенням функції нирок, або з порушенням функції печінки легкого чи середнього ступеня не потрібна.

Діти

Безпека та ефективність застосування препарату Кандесар дітям від народження до 18 років для лікування серцевої недостатності не встановлена. Дані відсутні.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Кандесар слід приймати 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі.

Вживання їжі не впливає на біодоступність кандесартану.

Передозування.

Симптоми

Враховуючи фармакологічні властивості препарату, основними проявами передозування, імовірно, будуть симптоматична гіпотензія та запаморочення. У деяких випадках передозування (при застосуванні до 672 мг кандесартану цилексетилу) повідомляли про одужання пацієнтів без ускладнень.

Лікування

У разі розвитку симптоматичної гіпотензії слід призначити симптоматичне лікування і проводити моніторинг життєво важливих показників. Пацієнту необхідно надати положення лежачи на спині з піднятими ногами. Якщо цього недостатньо, необхідно збільшити об'єм плазми крові за допомогою інфузії, наприклад, ізотонічного сольового розчину. Якщо вищезазначених заходів недостатньо, можна застосовувати симпатоміметичні лікарські засоби. Кандесартан не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Лікування артеріальної гіпертензії

Побічні реакції, які спостерігали у ході контрольованих клінічних досліджень, були легкими і транзиторними. Зв'язку загальної частоти побічних явищ з дозою або віком відзначено не було. Кількість випадків відміни лікування через виникнення побічних явищ була подібною при лікуванні кандесартаном цилексетилом (3,1 %) і плацебо (3,2 %).

При проведенні узагальненого аналізу даних клінічних досліджень з участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією побічні реакції при застосуванні кандесартану цилексетилу визначали на основі побічних явищ, пов'язаних із застосуванням кандесартану цилексетилу, частота яких принаймні на 1 % перевищувала частоту побічних явищ при застосуванні плацебо. Згідно з цим визначенням, найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли, були запаморочення/вертиго, головний біль та інфекції дихальних шляхів.

У наведеній нижче таблиці представлені побічні реакції, дані про які отримано під час клінічних досліджень і постмаркетингового спостереження.

У таблицях розділу «Побічні реакції» використані наступні визначення частоти: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$); дуже рідко ($\leq 1/10000$).

Клас систем органів	Частота	Небажаний ефект
Інфекції та інвазії	Часто	Інфекції дихальних шляхів
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже рідко	Лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз
З боку обміну речовин і харчування	Дуже рідко	Гіперкаліємія, гіпонатріємія
З боку нервової системи	Часто	Запаморочення/вертиго, головний біль
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Дуже рідко	Кашель
З боку травної системи	Дуже рідко	Нудота
З боку гепатобіліарної системи	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 кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Дуже рідко	Біль у спині, артралгія, міалгія
З боку нирок і сечовидільної системи	Дуже рідко	Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність у чутливих пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»)

Результати лабораторних аналізів

У більшості випадків клінічно важливого впливу препарату Кандесар на звичайні лабораторні показники не було. Як і при застосуванні інших інгібіторів РААС, відзначено незначне зниження рівня гемоглобіну. Зазвичай для пацієнтів, які отримують Кандесар, немає необхідності у моніторингу лабораторних показників. Проте у пацієнтів з порушенням функції нирок рекомендується періодичний моніторинг рівня калію та креатиніну сироватки крові.

Лікування серцевої недостатності

Профіль побічних реакцій препарату Кандесар у дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю узгоджувався з фармакологічними властивостями препарату та станом здоров'я пацієнтів. У клінічній програмі CHARM, у якій порівнювали Кандесар у дозах до 32 мг (n=3803) із плацебо (n=3796), 21 % пацієнтів із групи лікування кандесартаном цилексетилом і 16,1% пацієнтів із групи плацебо припинили лікування через розвиток побічних явищ. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли, були гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія і порушення функції нирок. Ці явища частіше спостерігалися у пацієнтів старше 70 років, хворих на цукровий діабет або пацієнтів, які отримували інші лікарські засоби, що впливають на РААС, зокрема інгібітори АПФ та/або спіронолактон.

У наведеній нижче таблиці представлені побічні реакції, дані про які отримані у ході клінічних досліджень і постмаркетингового спостереження.

Клас систем органів	Частота	Небажаний ефект
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже рідко	Лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз
Порушення обміну речовин і харчування	Часто	Гіперкаліємія
	Дуже рідко	Гіпонатріємія
З боку нервової системи	Дуже рідко	Запаморочення, головний біль
З боку судинної системи	Часто	Артеріальна гіпотензія
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Дуже рідко	Кашель
З боку травної системи	Дуже рідко	Нудота
З боку гепатобіліарної системи	Дуже рідко	Підвищення рівнів печінкових ферментів, порушення функції печінки або гепатит
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже рідко	Ангіоневротичний набряк, висипання, кропив'янка, свербіж
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Дуже рідко	Біль у спині, артралгія, міалгія
З боку нирок і сечовидільної системи	Часто	Порушення функції нирок, включаючи ниркову недостатність у чутливих пацієнтів (див. «Особливості застосування»).

Результати лабораторних аналізів

У пацієнтів, які отримували Кандесар за показанням серцевої недостатності, часто спостерігалися гіперкаліємія та порушення функції нирок. Рекомендується періодичний моніторинг рівня креатиніну та калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в сухому, недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сан Фармасьютікал 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