

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАСАРК®

(CASARK)

Склад:

діюча речовина: кандесартану цилексетил;

1 таблетка містить кандесартану цилексетилу, в перерахуванні на 100 % речовину, 8 мг або 16 мг, або 32 мг;

допоміжні речовини: кальцію кармелоза; крохмаль кукурудзяний; гідроксипропілцелюлоза; лактоза, моногідрат; магнію стеарат; поліетиленгліколь (ПЕГ 8000).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Касарк®, таблетки по 8 мг або 16 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею. На поверхні таблетки допускається мармуровість.

Касарк®, таблетки по 32 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею, з рискою з одного боку таблетки. На поверхні таблетки допускається мармуровість.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи рецепторів ангіотензину II.

Код АТХ C09C A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ангіотензин II – головний вазоактивний гормон ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що відіграє роль у патофізіологічному механізмі розвитку гіпертензії, серцевої недостатності та інших серцево-судинних захворювань. Він також відіграє роль у патогенезі остаточної гіпертрофії та ураження органів-мішеней. Основні фізіологічні

ефекти ангіотензину II, такі як вазоконстрикція, стимуляція секреції альдостерону, регуляція сольового та водного гомеостазу та стимуляція росту клітин, відбуваються з участю рецепторів типу 1 (AT_1).

Фармакодинамічні ефекти.

Кандесартану цилексетил є препаратом-попередником, придатним для прийому внутрішньо. Він швидко перетворюється в активну речовину, кандесартан, шляхом ефірного гідролізу під час всмоктування з травного тракту. Кандесартан є антагоністом рецепторів ангіотензину II (AP_{II}), селективним щодо рецепторів AT_1 , з міцним зв'язуванням та повільним від'єднанням від рецептора. Він не має агоністичної активності.

Кандесартан не інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не помічено впливу на АПФ і потенціювання брадикініну або субстанції P. У контрольованих клінічних дослідженнях, в яких порівнювали кандесартан з інгібіторами АПФ, частота кашлю була нижчою у пацієнтів, які приймали кандесартану цилексетил. Кандесартан не зв'язується з рецепторами інших гормонів і не блокує їх або іонні канали, які, як відомо, важливі для регуляції серцево-судинної системи. Антагонізм до рецепторів ангіотензину II (AT_1) призводить до дозозалежного підвищення плазматичних рівнів реніну, ангіотензину I та ангіотензину II, а також до зниження плазматичної концентрації альдостерону.

Клінічна ефективність та безпека.

Артеріальна гіпертензія

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

Після прийому разової дози кандесартану цилексетилу початок антигіпертензивного ефекту зазвичай настає протягом 2-х годин. При тривалому лікуванні найбільше зниження АТ при застосуванні будь-якої дози зазвичай досягається протягом 4-х тижнів і зберігається впродовж довгострокового лікування. Згідно даних мета-аналізу, середній додатковий ефект при збільшенні дози з 16 мг до 32 мг 1 раз на добу був незначним. Беручи до уваги міжіндивідуальну варіабельність у деяких пацієнтів можна очікувати більш виражений, ніж середній, ефект. Кандесартану цилексетил за умови прийому 1 раз на добу забезпечує ефективне та плавне зниження АТ протягом 24 годин із невеликою різницею між максимальним і мінімальним ефектами протягом інтервалу дозування.

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

Лікарські засоби, які блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, мають менш

виражений антигіпертензивний ефект у пацієнтів негроїдної раси (зазвичай це популяція з низьким рівнем реніну), ніж у пацієнтів інших рас. Це також характерно для кандесартану.

Кандесартан збільшує нирковий кровотік і або не впливає на швидкість клубочкової фільтрації, або збільшує її, тоді як опір ниркових судин і фільтраційна фракція знижуються. У 3-місячному клінічному дослідженні за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу і мікроальбумінурією антигіпертензивне лікування кандесартану цилексетилом зменшувало виведення альбуміну з сечею. На даний час відсутні дані щодо впливу кандесартану на прогресування діабетичної нефропатії.

Вплив кандесартану цилексетилу, застосовуваного у дозах 8–16 мг (середня доза – 12 мг) 1 раз на добу, на серцево-судинну захворюваність і летальність оцінювали у ході рандомізованого плацебоконтрольованого клінічного дослідження за участю пацієнтів літнього віку з легкою та помірною гіпертензією із середньою тривалістю 3,7 року.

Не було виявлено статистично значущої різниці у первинній кінцевій точці, кількості великих серцево-судинних явищ (серцево-судинна смертність, нелетальний інсульт та нелетальний інфаркт міокарда) у групі лікування кандесартаном і у контрольній групі.

У ході проведення рандомізованих контрольованих клінічних досліджень ONTARGET та VA NEPHRON-D вивчали переваги застосування комбінації інгібітора АПФ з блокатором рецепторів ангіотензину II. Дослідження ONTARGET проводилося за участю пацієнтів із серцево-судинним або цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом 2 типу, що супроводжувався ознаками ураження органів-мішеней. Дослідження VA NEPHRON-D проводили за участю пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не виявили значущого сприятливого впливу на ниркові та/або серцево-судинні параметри та смертність, водночас спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії порівняно з таким при монотерапії. Завдяки подібним фармакодинамічним властивостям вищезазначених лікарських засобів отримані результати є актуальними для інших інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину II.

Тому не слід застосовувати одночасно інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Дослідження ALTITUDE проводилося за участю пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та хронічним захворюванням нирок і/або серцево-судинним захворюванням для перевірки переваг додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II.

У зв'язку з підвищеним ризиком виникнення побічних реакцій це дослідження було припинено достроково. Смерть від серцево-судинних захворювань та інсульт виникали частіше в групі застосування аліскірену, ніж у групі плацебо. Частота виникнення побічних реакцій, включаючи серйозні побічні реакції (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та ниркова недостатність), була вищою у групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

Серцева недостатність.

Лікування кандесартану цилексетилом знижує летальність, знижує кількість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності та полегшує симптоми у пацієнтів із

систолічною дисфункцією лівого шлуночка, що було показано у ході програми «Кандесартан при серцевій недостатності – оцінювання зниження летальності та захворюваності» (CHARM).

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, при цьому позитивний ефект був отриманий незалежно від того, чи приймав пацієнт інгібітори АПФ у цільовій дозі, рекомендованій настановами з лікування.

У пацієнтів з ХСН та зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$) кандесартан знижує системний судинний опір і тиск заклинювання легеневих капілярів, підвищує активність реніну у плазмі крові і концентрацію ангіотензину II, а також знижує рівень альдостерону.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл.

Після прийому внутрішньо кандесартану цилексетил перетворюється на активну речовину кандесартан. Абсолютна біодоступність кандесартану становить приблизно 40 % після прийому внутрішньо розчину кандесартану цилексетилу. Відносна біодоступність лікарської форми таблеток порівняно з тим же розчином для прийому внутрішньо становить близько 34 % із дуже незначною мінливістю. Розрахована абсолютна біодоступність таблетки таким чином становить 14 %. Середній пік сироваткової концентрації (C_{max}) досягається через 3-4 години після прийому таблетки. Сироваткова концентрація кандесартану лінійно зростає зі збільшенням доз у межах терапевтичного діапазону дозування. Статевих відмінностей у фармакокінетиці кандесартану не виявлено. Площа під кривою «сироваткова концентрація порівняно з часом» (AUC) кандесартану не зазнає істотних змін під впливом їжі.

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

Біодоступність кандесартану не зазнає змін під впливом їжі.

Метаболізм та виведення.

Кандесартан виводиться переважно у незміненому вигляді із сечею та жовчу, і тільки незначною мірою – за рахунок печінкового метаболізму (CYP2C9). Наявні дослідження взаємодії вказують на відсутність впливу на CYP2C9 і CYP3A4.

Виходячи з даних *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. Кумуляції препарату після багаторазового прийому немає.

Загальний плазмовий кліренс кандесартану становить приблизно 0,37 мл/хв/кг з

нирковим кліренсом близько 0,19 мл/хв/кг. Виведення нирками кандесартану відбувається як шляхом клубочкової фільтрації, так і шляхом активної канальцевої секреції. Після прийому внутрішньої дози кандесартану цилексетилу, міченого радіоізотопом ^{14}C , приблизно 26 % дози виводиться із сечею у вигляді кандесартану і 7 % – у вигляді неактивного метаболіту, тоді як приблизно 56 % дози виводиться з калом у вигляді кандесартану і 10 % – у вигляді неактивного метаболіту.

Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів.

В осіб літнього віку (від 65 років) C_{max} та AUC кандесартану підвищувалися приблизно на 50 % і 80 %, відповідно порівняно з молодими людьми. Проте реакція АТ і частота небажаних явищ були подібними після прийому дози препарату Касарк[®] молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку.

У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю C_{max} та AUC кандесартану зростали при повторному прийомі приблизно на 50 % і 70 % відповідно, але $t_{1/2}$ залишався незмінним порівняно з пацієнтами, які мали нормальну функцію нирок. Відповідні зміни у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю становили приблизно 50 % і 110 % відповідно.

Кінцевий $t_{1/2}$ кандесартану був приблизно подвоєним у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. AUC кандесартану у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, була близькою до показника у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

У двох дослідженнях, що включали пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю, спостерігалось зростання середньої AUC кандесартану приблизно на 20 % в одному дослідженні і на 80 % в іншому дослідженні. Досвід застосування препарату пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю відсутній.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих.

Лікування дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю і порушенням систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$) при непереносимості інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або як додаткова терапія до лікування інгібіторами АПФ у хворих із симптомами серцевої недостатності, незважаючи на оптимальну терапію, при непереносимості антагоністів рецепторів мінералокортикоїдів (див. розділи «Фармакодинаміка», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

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 (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²) одночасне застосування кандесартану цилексетилу та препаратів, що містять аліскірен, протипоказане.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що вивчалися у клінічних фармакокінетичних дослідженнях, включають гідрохлоротіазид, варфарин, дигоксин, пероральні контрацептиви (тобто етинілестрадіол/ левоноргестрел), глібенкламід, ніфедипін та еналаприл. Клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії з цими лікарськими засобами не виявлено.

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

Повідомлялося про оборотне підвищення сироваткових концентрацій літію і токсичності під час одночасного прийому літію та інгібіторів АПФ.

Подібний ефект може спостерігатися при застосуванні АРА II. Застосування кандесартану з літієм не рекомендується. Якщо підтверджено необхідність комбінації, рекомендується ретельний моніторинг сироваткового рівню літію.

При одночасному введенні АРА II з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (наприклад селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г/добу) та неселективними НПЗЗ) може спостерігатися послаблення антигіпертензивного ефекту.

Як і при застосуванні інгібіторів АПФ, одночасний прийом АРА II та НПЗЗ може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність та підвищення рівня калію у сироватці крові, зокрема у пацієнтів з ослабленою вже на початку лікування функцією нирок. Комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнту необхідно провести належним чином гідратацію і слід приділити увагу моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії та періодично у подальшому.

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

Особливості застосування.

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

Існують докази, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ і 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 засобів, що гальмують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, можна очікувати зміни функції нирок у чутливих пацієнтів, які приймають кандесартану цилексетил.

При застосуванні кандесартану цилексетилу пацієнтам з артеріальною гіпертензією та порушенням функції нирок рекомендується періодичний моніторинг рівня калію та креатиніну сироватки крові.

Досвід застосування препарату пацієнтам з дуже тяжкою або термінальною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) обмежений. Таким пацієнтам дозу препарату Касарк® слід обережно підбирати, здійснюючи ретельний моніторинг артеріального тиску (АТ). Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю має включати періодичне оцінювання функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку (від 75 років), а також у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Під час підбору дози кандесартану цилексетилу рекомендується моніторинг рівня креатиніну та калію сироватки крові. Клінічні дослідження серцевої недостатності не включали пацієнтів із рівнем креатиніну у сироватці крові > 265 мкмоль/л (> 3 мг/дл).

Супутня терапія із застосуванням інгібіторів АПФ при серцевій недостатності.

Ризик побічних реакцій, особливо гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) може зростати при застосуванні кандесартану цилексетилу у комбінації з інгібіторами АПФ. Потрійна комбінація інгібітору АПФ, антагоністу рецепторів мінералокортикоїдів і кандесартану цилексетилу 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 з діабетичною нефропатією.

Гемодіаліз.

На тлі діалізу АТ може бути особливо чутливим до блокування АТ₁-рецепторів у результаті зменшення об'єму плазми крові та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Таким чином пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, дозу кандесартану цилексетилу слід підбирати обережно, здійснюючи моніторинг АТ.

Стеноз ниркової артерії.

Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, включаючи антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), можуть підвищувати рівень сечовини крові та креатиніну сироватки крові у пацієнтів з білатеральним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки.

Трансплантація нирки.

Досвід застосування препарату Касарк® пацієнтам з нещодавно перенесеною трансплантацією нирки обмежений.

Артеріальна гіпотензія.

У пацієнтів із серцевою недостатністю під час лікування препаратом Касарк® може виникати гіпотензія. Вона також може розвиватися у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та внутрішньосудинною дегідратацією внаслідок прийому високих доз діуретиків. Слід з обережністю розпочинати терапію та вжити заходів щодо корекції гіповолемії.

Анестезія та хірургічні втручання.

У пацієнтів, які приймають антагоністи ангіотензину II, під час анестезії та хірургічних втручань може виникати гіпотензія у результаті блокади ренін-ангіотензинової системи. Дуже рідко гіпотензія може бути вираженою 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 реагують на антигіпертензивні лікарські засоби, що діють завдяки гальмуванню ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Таким чином, застосування кандесартану цилексетилу у цій популяції не рекомендується.

Гіперкаліємія.

Одночасне застосування препарату Касарк® з калійзберігаючими діуретиками, препаратами калію, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати рівні калію (наприклад, гепарин), може призводити до підвищення сироваткового рівня калію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Слід належним чином здійснювати моніторинг рівню калію.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймають Касарк®, може виникати гіперкаліємія. Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію у сироватці крові. Потрійна комбінація інгібіторів АПФ, калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону) та кандесартану цилексетилу не рекомендується і її можна застосовувати тільки після ретельного оцінювання потенційних переваг та ризиків.

Загальні.

У пацієнтів, у яких судинний тонус та функція нирок залежать переважно від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю або основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), лікування із застосуванням інших лікарських засобів, що впливають на цю систему, було пов'язано з гострою артеріальною гіпотензією, азотемією, олігурією або рідко – з гострою нирковою недостатністю. Можливість подібних ефектів не може бути виключена при застосуванні АРА II. Як і будь-який антигіпертензивний засіб, надмірне зниження АТ у пацієнтів ішемічною кардіопатією або ішемічним цереброваскулярним захворюванням може призводити до інфаркту міокарда або інсульту.

Антигіпертензивний ефект кандесартану може посилюватися іншими лікарськими засобами, що мають властивість знижувати АТ, незалежно від того, призначені вони у якості антигіпертензивних засобів чи застосовуються за іншими показаннями.

Касарк® містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, лактазної недостатності Лаппа чи мальабсорбції глюкози-галактози не можна приймати цей лікарський засіб.

Вагітність.

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

У пацієнток у постменархеальному періоді можливість завагітніти оцінюється на загальній основі. Потрібно надати відповідну інформацію та/або вжити заходів для запобігання ризику впливу препарату у період вагітності (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування кандесартану цилексетилу у період вагітності протипоказане. Кандесартан

цилексетил не рекомендується для застосування у період годування груддю.

Вагітність.

Епідеміологічні докази щодо ризику тератогенності після експозиції інгібіторів АПФ у I триместрі 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.

Відомо, що застосування людиною АРАІІ протягом II і III триместрів вагітності, може призвести до виникнення фетотоксичності (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка окостеніння кісток черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо відбулося застосування АРАІІ у II триместрі вагітності, рекомендовано провести вагітним ультразвукове дослідження з метою оцінки функції нирок і стану черепа у плода.

Новонароджені, чиї матері отримували АРАІІ, потребують ретельного нагляду на предмет артеріальної гіпотензії.

Годування груддю.

Оскільки інформації щодо застосування препарату Касарк® у період годування груддю немає, препарат не рекомендований для застосування. 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 щодо впливу кандесартану на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводили. Проте слід взяти до уваги, що під час лікування препаратом Касарк® розвиваються запаморочення або підвищена втомлюваність.

Спосіб застосування та дози.

Приймати внутрішньо.

Касарк® слід приймати 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Прийом їжі не впливає на біодоступність кандесартану.

Таблетки 8 мг, 16 мг і 32 мг не можуть бути розподілені на частини, тому у разі необхідності призначення кандесартану цилексетилу у дозі 4 мг необхідно скористатися лікарським засобом, що дозволяє можливість дозування кандесартану цилексетилу 4 мг.

Дозування при артеріальній гіпертензії.

Рекомендована початкова доза та звичайна підтримуюча доза препарату Касарк® становить 8 мг 1 раз на добу. Найбільший антигіпертензивний ефект досягається протягом 4 тижнів. У деяких пацієнтів, артеріальний тиск яких не контролюється належним чином, дозу можна збільшити до 16 мг 1 раз на добу і максимально до 32 мг 1 раз на добу. Терапію слід коригувати відповідно до реакції артеріального тиску на лікування. Касарк® також можна застосовувати разом з іншими антигіпертензивними засобами (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»). Було показано, що додавання гідрохлортіазиду забезпечує додатковий антигіпертензивний ефект з різними дозами препарату Касарк®.

Застосування пацієнтам літнього віку

Для пацієнтів літнього віку корекція початкової дози не потрібна.

Застосування пацієнтам зі зменшенням внутрішньосудинного об'єму циркулюючої рідини

Застосування початкової дози 4 мг може розглядатись у пацієнтів з ризиком розвитку артеріальної гіпотензії, таких як пацієнти з можливою дегідратацією (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 на лікування. Досвід застосування препарату пацієнтам з дуже тяжкою або термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування при порушенні функції печінки

У пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки рекомендується початкова доза 4 мг 1 раз на добу. Дозу можна коригувати відповідно до реакції на лікування. Касарк® протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня та/або холестазом (див. розділи «Фармакокінетика» і «Протипоказання»).

Застосування пацієнтам негроїдної раси

Антигіпертензивний ефект кандесартану у пацієнтів негроїдної раси менш виражений, ніж у пацієнтів інших рас. Отже, потреба у збільшенні дози препарату Касарк® та супутній терапії для контролю АТ може частіше виникати у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Дозування при серцевій недостатності.

Звичайна рекомендована початкова доза кандесартану цилексетилу становить 4 мг 1 раз на добу. Титрування до цільової дози 32 мг один раз на добу (максимальна доза) або найвищої переносимої дози здійснюється шляхом подвоєння дози з інтервалами щонайменше 2 тижні (див. розділ «Особливості застосування»). Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю завжди має включати оцінювання функції нирок, у тому числі моніторинг креатиніну та калію в сироватці крові.

Касарк® можна застосовувати разом з іншими засобами лікування серцевої недостатності, включаючи інгібітори АПФ, бета-блокатори, діуретики та дигіталіс або комбінацію цих лікарських засобів.

Касарк® можна призначати разом із інгібіторами АПФ пацієнтам із симптомами серцевої недостатності, незважаючи на оптимальну стандартну терапію серцевої недостатності, при непереносимості антагоністів рецепторів мінералокортикоїдів.

Комбінація інгібіторів АПФ, калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону) та препарату Касарк® не рекомендується і її слід застосовувати тільки після ретельного оцінювання потенційних переваг та ризиків (див. розділи «Фармакодинаміка» «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Особливі категорії пацієнтів

Немає необхідності коригувати початкову дозу для пацієнтів літнього віку або для пацієнтів зі зниженням внутрішньосудинного об'єму рідини, порушенням функції нирок або легким та помірним порушенням функції печінки.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Касарк® дітям від народження до 18 років для лікування серцевої недостатності не встановлені. Дані відсутні.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Касарк® дітям не встановлені.

Передозування.

Симптоми: враховуючи фармакологічні властивості препарату, основним проявом передозування, імовірно, буде симптоматична гіпотензія та запаморочення. В окремих випадках передозування (до 672 мг кандесартану цилексетилу) повідомляється про одужання пацієнтів без наслідків.

Лікування: якщо розвивається симптоматична гіпотензія, слід призначити симптоматичне лікування і проводити моніторинг показників життєдіяльності. Пацієнту слід надати положення лежачи на спині з піднятими догори ногами. Якщо

цього недостатньо, необхідно збільшити об'єм плазми крові за допомогою інфузії, наприклад, 0,9 % розчину натрію хлориду. Якщо вищезазначених заходів недостатньо, можна застосувати симпатоміметичні лікарські засоби. Кандесартан не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Лікування артеріальної гіпертензії.

Небажані реакції, що спостерігались під час контрольованих клінічних досліджень кандесартану цилексетилу, 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 гіпертензією побічні реакції при застосуванні кандесартану цилексетилу визначали на основі побічних явищ, частота яких принаймні на 1 % перевищувала частоту побічних явищ при застосуванні плацебо. Найчастішими небажаними реакціями були запаморочення/вертиго, головний біль та інфекції дихальних шляхів.

Використано наступні визначення частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$).

Можливі такі побічні реакції під час застосування кандесартану цилексетилу:

Інфекції та інвазії: часто – інфекції дихальних шляхів.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз.

З боку обміну речовин та 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, невідомо – діарея.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – підвищення рівня печінкових ферментів, порушення функції печінки, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже рідко – ангіоневротичний набряк, висипання, кропив'янка, свербіж.

З боку кістково-м'язової системи: дуже рідко – біль у спині, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: дуже рідко – погіршення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність у чутливих пацієнтів.

Результати лабораторних аналізів: у більшості випадків не спостерігалось клінічно значущого впливу препарату Касарк® на звичайні лабораторні показники. Як і при застосуванні інших інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, відзначено незначне зниження рівня гемоглобіну. Зазвичай для пацієнтів, які приймають Касарк®, немає необхідності у постійному моніторингу лабораторних показників. Проте у пацієнтів з порушенням функції нирок рекомендується періодичний моніторинг рівнів калію та креатиніну сироватки крові.

Лікування серцевої недостатності.

Профіль побічних реакцій препарату Касарк® у пацієнтів із серцевою недостатністю узгоджувався з фармакологічними властивостями препарату та станом здоров'я пацієнтів. У клінічній програмі CHARM, порівнюючи кандесартану цилексетил у дозах до 32 мг (n=3803) з плацебо (n=3796), 21,0% групи кандесартану цилексетил та 16,1% групи плацебо припинили лікування через небажані ефекти. Небажані явища, такі як гіперкаліємія, гіпотензія, та ниркова недостатність, найчастіше спостерігались 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.

Можливі такі побічні реакції під час застосування кандесартану цилексетилю:

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз.

З боку обміну речовин та харчування: часто – гіперкаліємія, дуже рідко – гіпонатріємія.

З боку нервової системи: дуже рідко – запаморочення, головний біль.

З боку судин: часто – гіпотензія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: дуже рідко – кашель.

З боку травного тракту: дуже рідко – нудота, невідомо – діарея.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: дуже рідко – підвищення рівня печінкових ферментів, порушення функції печінки, 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: часто – порушення функції нирок, включаючи ниркову недостатність у чутливих пацієнтів.

Результати лабораторних аналізів: у пацієнтів, які приймають кандесартану цилексетил за показаннями серцевої недостатності, часто виникає гіперкаліємія та порушення функції нирок. Рекомендується періодичний моніторинг рівнів креатиніну та калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити 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. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. Для 16 мг і 32 мг – по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці; для 8 мг – по 10 таблеток у блістері, по 3 або 9 блістерів в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.