

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. 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 (AT₁).

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 (АРАII), селективним щодо рецепторів АТ₁, зі щільним зв'язуванням та повільним від'єднанням від рецептора. Йому невластива агоністична активність.

Кандесартан не гальмує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не помічено впливу на АПФ та посилення брадикініну або речовини Р. У контрольованих клінічних дослідженнях, що порівнювали кандесартан з інгібіторами АПФ, частота кашлю була нижчою у пацієнтів, які приймали кандесартану цилексетил. Кандесартан не зв'язується з рецепторами інших гормонів та не блокує іонні канали, що є важливими у регуляції серцево-судинної системи. Антагонізм до рецепторів ангіотензину II (АТ₁) призводить до дозозалежного зростання плазмових рівнів реніну, ангіотензину I та ангіотензину II, а також до зменшення плазмової 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 у більшості випадків спостерігається протягом 2-х годин. При тривалому лікуванні найбільше зниження АТ при усіх дозах зазвичай досягається протягом 4-х тижнів і зберігається впродовж довгострокового лікування. Згідно з даними метааналізу, середній додатковий ефект при збільшенні дози з 16 мг до 32 мг 1 раз на добу був незначним. Беручи до уваги міжіндивідуальні відмінності, 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 незначною відмінністю між максимальним та мінімальним ефектами під час 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.

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

Кандесартан посилює нирковий кровотік та або не впливає, або підвищує швидкість клубочкової фільтрації за рахунок зменшення судинного опору в нирках та фракції фільтрації. Відомо, що у пацієнтів з 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.

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).

У дослідженні CHARM-Альтернатива композитна кінцева точка летальності від серцево-судинного захворювання або першої госпіталізації з приводу хронічної серцевої недостатності (ХСН) була значно зменшеною при лікуванні кандесартаном порівняно з плацебо (відносний ризик зменшувався на 23 %). Композитна кінцева точка летальності з будь-яких причин або першої госпіталізації з приводу ХСН була також значно зниженою у групі кандесартану, абсолютна різниця становила 6 %.

Обидві складові цих композитних кінцевих точок – летальність та захворюваність (госпіталізація з приводу ХСН) – свідчать на користь сприятливого

ефекту кандесартану. Лікування кандесартану цилексетилом призводило до покращення функціонального класу за NYHA ($p=0,008$).

У дослідженні CHARM-Плюс композитна кінцева точка летальності від серцево-судинного захворювання 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-яких причин або першої госпіталізації з приводу ХСН була також суттєво зменшеною у групі кандесартану, абсолютна різниця становить 3,9 %. Обидві складові цих композитних кінцевих точок – летальність та захворюваність – свідчать на користь сприятливого ефекту кандесартану. Лікування кандесартаном цилексетилом призводило до покращення функціонального класу за NYHA ($p=0,02$).

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

Відомо, що позитивний ефект кандесартану був постійним, незважаючи на вік, стать та супутнє медикаментозне лікування. Кандесартан також був ефективним у пацієнтів, які одночасно приймали бета-блокатори та 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 ≤ 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 жовчю, і тільки незначною мірою – за рахунок печінкового метаболізму (CYP2C9). 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 плазматичний кліренс кандесартану приблизно становить 0,37 мл/хв/кг з нирковим кліренсом близько 0,19 мл/хв/кг. Виведення нирками кандесартану відбувається як шляхом клубочкової фільтрації, так і за допомогою активної каналцевої секреції. Після прийому внутрішньо 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 категорій 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 Касарку 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 та порушенням систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка ≤ 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 холестаз.

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 < 15мл/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.

Однчасне 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. Потрібна 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 АРАПІ не слід розпочинати у період вагітності. За винятком випадків, коли продовження терапії АРАПІ 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 АРАПІ 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 АРАПІ відсутні, подібні ризики можуть існувати і для цього класу лікарських засобів. За винятком випадків, коли продовження терапії АРАПІ 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 АРАПІ слід негайно припинити та у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

Новонароджені, чиї матері отримували АРАПІ, 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. У більшості випадків антигіпертензивний ефект досягається протягом 4 тижнів. У деяких пацієнтів з недостатнім контролем АТ дозу можна збільшити до 16 мг 1 раз на добу та максимум до 32 мг 1 раз на добу. Терапія вимагає корекції відповідно до реакції АТ. Касарк® 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»). Показано, що додавання гідрохлоротіазиду забезпечує додатковий антигіпертензивний ефект з різними дозами препарату Касарк®.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Початкова корекція дози при застосуванні пацієнтам літнього віку не є необхідною.

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 недостатності ниркової функції.

Початковою дозою пацієнтам з нирковою недостатністю, включаючи пацієнтів на гемодіалізі, є 4 мг. Дозу слід підбирати відповідно до реакції на лікування. Досвід застосування препарату пацієнтам з дуже тяжкою або термінальною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування при недостатності печінкової функції.

У пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю рекомендується початкова доза 4 мг 1 раз на добу. Дозу можна коригувати відповідно до реакції на лікування. Касарк® протипоказаний пацієнтам з важкою печінковою недостатністю та/або холестазом (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакологічні властивості»).

Застосування темношкірим пацієнтам.

Антигіпертензивний ефект кандесартану є менш вираженим у темношкірих пацієнтів, ніж у пацієнтів, які належать до інших рас. Отже, потреба у збільшенні дози препарату Касарк® та супутній терапії для контролю АТ може частіше виникати у темношкірих пацієнтів, ніж у представників інших рас (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Дозування при серцевій недостатності.

Звичайна рекомендована початкова доза кандесартану цилексетилу 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-х тижнів (див. розділ «Особливості застосування»). Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю завжди має включати оцінювання функції нирок, у тому числі моніторинг креатиніну та калію сироватки крові.

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

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 «Особливості застосування», «Побічні реакції» і «Фармакологічні властивості»).

Особливі категорії пацієнтів.

Початкова корекція дози не є необхідною при застосуванні пацієнтам літнього віку або пацієнтам з внутрішньосудинною дегідратацією або нирковою недостатністю, або легкою чи помірною печінковою недостатністю.

Діти.

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

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 Касарку® 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 Касарку® у пацієнтів із серцевою недостатністю узгоджувався з фармакологічними властивостями препарату та станом здоров'я пацієнтів. 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 цилексетилу:

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.

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»).

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.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

КАСАРК®

(CASARK)

Состав:

действующее вещество: кандесартана цилексетил;

1 таблетка содержит кандесартана цилексетила в пересчете на 100 % вещество 8 мг или 16 мг, или 32 мг;

вспомогательные вещества: кальция кармелоза; крахмал кукурузный гидроксипропилцеллюлоза; лактоза, моногидрат; магния стеарат; полиэтиленгликоль (ПЭГ 8000).

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

Касарк®, таблетки по 8 мг или 16 мг: таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью. На поверхности таблетки допускается мраморность.

Касарк®, таблетки по 32 мг: таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с риской с одной стороны таблетки. На поверхности таблетки допускается мраморность.

Фармакотерапевтическая группа. Антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Код АТХ C09C A06.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Ангиотензин II – главный вазоактивный гормон ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая играет роль в патофизиологическом механизме развития гипертензии, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Он также играет роль в патогенезе окончательной гипертрофии и поражении органов. Основные физиологические эффекты ангиотензина II, такие как вазоконстрикция, стимуляция секреции альдостерона, регуляция солевого и водного гомеостаза и стимуляция роста клеток происходят с участием рецепторов типа 1 (AT₁).

Фармакодинамические эффекты.

Кандесартан цилексетил является препаратом-предшественником, пригодным для приема внутрь. Он быстро превращается в активное вещество, кандесартан, путем эфирного гидролиза во время всасывания из пищеварительного тракта. Кандесартан является антагонистом рецепторов ангиотензина II (APAI), селективным относительно рецепторов AT₁, с плотным связыванием и медленным отсоединением от рецептора. Ему несвойственна активность агониста.

Кандесартан не тормозит ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), превращающий ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Не отмечено влияние на АПФ и усиление брадикинина или вещества Р. В контролируемых клинических исследованиях, в которых сравнивали кандесартан с ингибиторами АПФ, частота кашля была ниже у пациентов, которые принимали кандесартан цилексетил. Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, важные в регуляции сердечно-сосудистой системы. Антагонизм к рецепторам ангиотензина II (AT₁) приводит к дозозависимому росту плазменных уровней ренина, ангиотензина I и ангиотензина II, а также к уменьшению плазменной концентрации альдостерона.

Клиническая эффективность и безопасность.

Артериальная гипертензия.

При артериальной гипертензии кандесартан вызывает дозозависимое долговременное снижение артериального давления (АД). Антигипертензивное действие происходит за счет уменьшения системного периферического сопротивления без рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений. Указания на серьезную или усиленную гипотензию после приема первой дозы или на синдром отмены после прекращения лечения отсутствуют.

После приема разовой дозы кандесартана цилексетила начало антигипертензивного эффекта в большинстве случаев наблюдается в течение 2-х часов. При длительном лечении наибольшее снижение АД при всех дозах обычно достигается в течение 4-х недель и сохраняется на протяжении долгосрочного лечения. Согласно данным метаанализа, средний дополнительный эффект при увеличении дозы с 16 мг до 32 мг 1 раз в сутки был незначительным. Принимая во внимание межиндивидуальные отличия, у некоторых пациентов можно ожидать более выраженный, чем средний, эффект. Кандесартан цилексетил при условии приема 1 раз в сутки обеспечивает эффективное и плавное снижение АД в течение 24 часов с незначительным отличием между максимальным и минимальным эффектами во время интервала дозирования. При применении кандесартана цилексетила вместе с гидрохлоротиазидом наблюдается дополнительное снижение АД. Усиленный антигипертензивный эффект также отмечается, если кандесартан цилексетил комбинировать с амлодипином или фелодипином.

Лекарственным средствам, блокирующим ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, свойственен менее выраженный антигипертензивный эффект у темнокожих пациентов (которые обычно составляют популяцию с низким уровнем ренина), чем у представителей других рас. Это также характерно для кандесартана.

Кандесартан усиливает почечный кровоток и или не влияет, или повышает скорость клубочковой фильтрации за счет уменьшения сосудистого сопротивления в почках и фракции фильтрации. Известно, что у пациентов с гипертензией и сахарным диабетом II типа и микроальбуминурией антигипертензивное лечение кандесартана цилексетилем уменьшало выделение альбумина с мочой. В данное время отсутствуют данные относительно влияния кандесартана на прогрессирование диабетической нефропатии.

Сердечная недостаточность.

Лечение кандесартана цилексетилем снижает летальность, снижает количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и облегчает симптомы у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, что было показано в ходе программы «Кандесартан при сердечной недостаточности – оценка снижения летальности и заболеваемости» (CHARM).

В исследовании ШАИМ-Альтернатива композитная конечная точка летальности от сердечно-сосудистого заболевания или первой госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) была значительно меньше при лечении кандесартаном в сравнении с плацебо (относительный риск уменьшался на 23 %). Композитная конечная точка летальности по любым причинам или первой госпитализации по поводу ХСН была также значительно снижена в группе кандесартана, абсолютная разница составила 6 %.

Обе составляющие этих композитных конечных точек – летальность и заболеваемость (госпитализация по поводу ХСН) – свидетельствуют в пользу благоприятного эффекта кандесартана. Лечение кандесартана цилексетилем приводило к улучшению функционального класса по NYHA ($p=0,008$).

В исследовании CHARM-Плюс композитная конечная точка летальности от сердечно-сосудистого заболевания или первой госпитализации по поводу ХСН была значительно снижена в группе кандесартана в сравнении с плацебо (относительный риск уменьшался на 15 %). Композитная конечная точка летальности по любым причинам или первой госпитализации по поводу ХСН была также существенно меньше в группе кандесартана, абсолютная разница составляла 3,9 %. Обе составляющие этих композитных конечных точек – летальность и заболеваемость – свидетельствуют в пользу благоприятного эффекта кандесартана. Лечение кандесартана цилексетилем приводило к улучшению функционального класса за NYHA ($p=0,02$).

В исследовании CHARM-Сохранение статистически значимого уменьшения композитных конечных точек летальности от сердечно-сосудистого заболевания или первой госпитализации по поводу ХСН достигнуто не было.

Известно, что положительный эффект кандесартана был постоянным, невзирая на возраст, пол и сопутствующее медикаментозное лечение. Кандесартан также был эффективен у пациентов, которые одновременно принимали Р-блокаторы и ингибиторы АПФ, при этом положительный эффект был получен независимо от того, принимал ли пациент ингибиторы АПФ в целевой дозе, рекомендованной руководствами по лечению. У пациентов с ХСН и сниженной систолической функцией левого желудочка (фракция выбросов левого желудочка ≤ 40 %) кандесартан снижает системное сосудистое сопротивление и давление заклинивания легочных капилляров, повышает активность ренина в плазме крови и концентрацию ангиотензина II, а также снижает уровень альдостерона.

Фармакокинетика.

Абсорбция и распределение.

После приема внутрь кандесартана цилексетил превращается в активное вещество кандесартан. Абсолютная биодоступность кандесартана составляет приблизительно 40 % после приема внутрь раствора кандесартана цилексетила. Относительная биодоступность лекарственной формы таблеток в сравнении с тем же раствором для приема внутрь составляет около 34 % с очень незначительной изменчивостью. Расчетная абсолютная биодоступность

таблетки таким образом составляет 14 %. Средний пик сывороточной концентрации ($C_{\max}$) достигается через 3-4 часа после приема таблетки. Сывороточная концентрация кандесартана линейно возрастает с увеличением доз в пределах терапевтического диапазона дозирования. Половых отличий в фармакокинетике кандесартана не выявлено. Площадь под кривой «сывороточная концентрация сравнительно со временем» (AUC) кандесартана не испытывает существенных изменений под воздействием пищи. Кандесартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови – свыше 99 %. Мнимый объем распределения кандесартана составляет 0,1 л/кг. Биодоступность кандесартана не изменяется под влиянием пищи.

Метаболизм и выведение.

Кандесартан выводится преимущественно в неизменном виде с мочой и желчью, и только в незначительной мере – за счет печеночного метаболизма (CYP2C9). Исходя из данных *in vitro* исследований, не ожидается *in vivo* взаимодействия с препаратами, метаболизм которых зависит от изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 цитохрома P450. Конечный период полувыведения кандесартана составляет приблизительно 9 часов. Кумуляции препарата после многократного приема нет.

Общий плазменный клиренс кандесартана приблизительно составляет 0,37 мл/мин/кг с почечным клиренсом около 0,19 мл/мин/кг. Выведение почками кандесартана происходит как путем клубочковой фильтрации, так и с помощью активной канальцевой секреции. После приема внутрь меченого радиоизотопом ^{14}C кандесартана цилексетила приблизительно 26 % дозы выводится с мочой в виде кандесартана и 7 % – в виде неактивного метаболита, тогда как приблизительно 56 % дозы восстанавливается в кале в виде кандесартана и 10 % в виде неактивного метаболита.

Фармакокинетика у особых категорий пациентов.

У лиц пожилого возраста (старше 65 лет) $C_{\max}$ и AUC кандесартана повышались приблизительно на 50 % и 80 % соответственно в сравнении с молодыми людьми. Однако реакция АД и частота нежелательных явлений были подобными после приема дозы Касарку молодыми пациентами и пациентами пожилого возраста.

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью $C_{\max}$ и AUC кандесартана возрастали при повторном приеме приблизительно на 50 % и 70 % соответственно, но $t_{1/2}$ оставался неизменным в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Соответствующие изменения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью составили приблизительно 50 % и 110 % соответственно.

Конечный $t_{1/2}$ кандесартана был приблизительно удвоенным у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. AUC кандесартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, была близкой к показателю у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

В двух исследованиях, которые включали пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, наблюдалось возрастание средней AUC кандесартана приблизительно на 20 % в одном исследовании и на 80 % в другом исследовании. Опыт применения препарата пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых.

Лечение взрослых пациентов с сердечной недостаточностью и нарушением систолической функции левого желудочка (фракция выбросов левого желудочка $\leq 40\%$) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ или в случаях непереносимости ингибиторов АПФ.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к кандесартану цилексетилу или к любой из вспомогательных веществ.

Нарушение функции печени тяжелой степени и/или холестаза.

Пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (ШКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) одновременное применение кандесартану цилексетилу и препаратов, содержащих алискирен, противопоказано.

Беременные или женщины, которые планируют забеременеть (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Препараты, которые изучались в клинических фармакокинетических исследованиях, включают гидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, пероральные контрацептивы (т. е. этинилэстрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и эналаприл. Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с этими лекарственными средствами не выявлено.

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей соли, или других лекарственных препаратов (например, гепарин) может повышать уровни калия. Мониторинг уровня калия следует осуществлять должным образом (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщалось об обратимом повышении сывороточных концентраций лития и токсичности во время одновременного приема лития и ингибиторов АПФ.

Подобный эффект может наблюдаться при применении АРА II. Применение кандесартана с литием не рекомендуется. Если подтверждена необходимость комбинации, рекомендуется тщательный мониторинг сывороточного уровня лития.

При одновременном введении АРА II с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) (например, селективными ингибиторами ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислотой (> 3 г/сутки) и неселективными НПВВ) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта.

Как и при применении ингибиторов АПФ, одновременный прием АРА II и НПВВ может приводить к повышению риска ухудшения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность и повышение уровня калия в сыворотке крови, в частности у пациентов с ослабленной уже в начале лечения функцией почек. Комбинацию следует применять с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациенту необходимо провести должным образом гидратацию и следует уделить внимание мониторингу функции почек после начала сопутствующей терапии и периодически в дальнейшем.

Данные клинического исследования свидетельствуют, что двойная блокада ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС) посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензина II или алискирена связана с большей частотой побочных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением лекарственного средства в монотерапии, влияющим на РААС.

Особенности применения.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Существуют доказательства, что одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС с помощью комбинированного применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована. Если терапия двойной блокадой считается абсолютно необходимой, ее следует осуществлять только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Нарушение функции почек.

Как и при применении других средств, тормозящих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, можно ожидать изменения функции почек у чувствительных пациентов, которые принимают кандесартану цилексетил.

При применении кандесартана цилексетила пациентам с артериальной гипертензией и нарушением функции почек рекомендуется периодический мониторинг уровня калия и креатинина сыворотки крови.

Опыт применения препарата пациентам с очень тяжелой или терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 15 мл/мин) ограничен. Таким пациентам дозу препарата Касарк® следует осторожно подбирать, осуществляя тщательный мониторинг артериального давления. Обследование пациентов с сердечной недостаточностью должно включать периодическую оценку функции почек, особенно у пациентов пожилого возраста (от 75 лет), а также у пациентов с нарушениями функции почек. Во время подбора дозы кандесартана цилексетила рекомендуется мониторинг уровня креатинина и калия сыворотки крови. Клинические исследования сердечной недостаточности не включали пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови > 265 мкмоль/л (> 3 мг/дл).

Сопутствующая терапия с применением ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности.

Риск побочных реакций, особенно гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) может возрастать при применении кандесартана цилексетила в комбинации с ингибиторами АПФ. Тройная комбинация ингибитора АПФ, антагониста рецепторов минералокортикоидов и кандесартана цилексетила также не рекомендована. Применение этих комбинаций должно осуществляться только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, электролитов и артериального давления.

Не следует применять ингибиторы АПФ одновременно с блокаторами рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

Гемодиализ.

На фоне диализа АД может быть особенно чувствительным к блокированию АТ₁-рецепторов в результате уменьшения объема плазмы крови и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Таким образом пациентам, которые находятся на гемодиализе, дозу препарата Касарк® следует подбирать осторожно, осуществляя мониторинг АД.

Стеноз почечной артерии.

Лекарственные средства, которые влияют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, включая антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), могут повышать уровень мочевины крови и креатинина сыворотки крови у пациентов с билатеральным стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки.

Трансплантация почки.

Опыт применения препарата Касарк® у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки ограничен.

Артериальная гипотензия.

У пациентов с сердечной недостаточностью во время лечения препаратом Касарк® может возникать гипотензия. Она также может развиваться у пациентов с артериальной гипертензией и внутрисосудистой дегидратацией в результате приема высоких доз диуретиков. Следует с осторожностью начинать терапию и принять меры относительно коррекции гиповолемии. Анестезия и хирургические вмешательства.

У пациентов, которые принимают антагонисты ангиотензина II, во время анестезии и хирургических вмешательств может возникать гипотензия в результате блокады ренин-ангиотензиновой системы. Очень редко гипотензия может быть выраженной и требовать внутривенного введения жидкости и/или применения сосудосуживающих средств.

Стеноз аортального и митрального клапанов (обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия).

Как и при применении других вазодилататоров, особая осторожность показана пациентам с гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапанов или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Первичный гиперальдостеронизм.

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом в большинстве случаев не реагируют на антигипертензивные лекарственные средства, которые действуют благодаря торможению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Таким образом, применение препарата Касарк® в этой популяции не рекомендуется.

Гиперкалиемия.

Одновременное применение препарата Касарк® с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями соли или другими лекарственными средствами, способными повышать уровни калия (например, гепарин), может приводить к повышению сывороточного уровня калия у пациентов с артериальной гипертензией. Следует должным образом осуществлять мониторинг уровня калия.

У пациентов с сердечной недостаточностью, которые принимают Касарк®, может возникать гиперкалиемия. Рекомендуется периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови. Комбинация ингибиторов АПФ, калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона) и препарата Касарк® не рекомендуется и ее можно применять только после тщательной оценки потенциальных преимуществ и рисков.

Общие.

У пациентов, сосудистый тонус и функция почек которых зависят преимущественно от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или основным заболеванием почек, включая стеноз почечной артерии), лечение с применением других лекарственных средств, влияющих на эту систему, было связано с острой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией или

редко – с острой почечной недостаточностью. Возможность подобных эффектов не может быть исключена при применении АРА II. Как и любое антигипертензивное средство, чрезмерное снижение АД у пациентов с ишемической кардиопатией или ишемическим цереброваскулярным заболеванием может приводить к инфаркту миокарда или инсульту.

Антигипертензивный эффект кандесартана может усиливаться другими лекарственными средствами, которые имеют свойство снижать АД, независимо от того, назначены они в качестве антигипертензивных средств или применяются по другим показаниям.

Касарк® содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, лактазной недостаточности Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы нельзя принимать это лекарственное средство.

Беременность

Применение АРАII не следует начинать в период беременности. За исключением случаев, когда продолжение терапии АРАII считается крайне необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует назначать альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет установленный профиль безопасности для применения в период беременности. Если беременность диагностирована, лечение АРАII следует немедленно прекратить и, если необходимо, начать альтернативную терапию.

У пациенток в постменархеальном периоде возможность забеременеть оценивается на общей основе. Нужно предоставить соответствующую информацию и/или принять меры для предотвращения риска воздействия препарата в период беременности (см. разделы «Противопоказания», «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение кандесартана цилексетила в период беременности противопоказано. Кандесартан цилексетил не рекомендуется для применения в период кормления грудью.

Беременность.

Эпидемиологические доказательства риска тератогенности после экспозиции ингибиторов АПФ в период I триместра беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако незначительное повышение риска нельзя исключить. Поскольку контролируемые эпидемиологические данные относительно риска при применении АРАII отсутствуют, подобные риски могут существовать и для этого класса лекарственных средств. За исключением случаев, когда продолжение терапии АРАII считается крайне необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует назначить альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет установленный профиль безопасности для применения в период беременности. Если беременность диагностирована, лечение препаратами АРАII следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию.

Новорожденные, чьи матери получали АРАII, требуют тщательного наблюдения на предмет артериальной гипотензии.

Кормление грудью.

Поскольку информации по применению препарата Касарк® в период кормления грудью нет, препарат не рекомендован для применения. Следует отдать предпочтение альтернативным методам лечения с лучше изученными профилями безопасности в период кормления грудью, особенно в период кормления новорожденных или недоношенных детей.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследований относительно влияния кандесартана на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами не проводилось. Однако следует принять во внимание, что во время лечения препаратом Касарк® развиваются головокружение или повышенная утомляемость.

Способ применения и дозы.

Принимать внутрь.

Касарк® следует принимать 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Прием пищи не влияет на биодоступность кандесартана.

Таблетки 8 мг, 16 мг и 32 мг не могут быть разделены на части, потому при необходимости назначения кандесартана цилексетила в дозе 4 мг необходимо воспользоваться лекарственным средством, предоставляющим возможность дозирования кандесартана цилексетила 4 мг.

Дозирование при артериальной гипертензии.

Рекомендованная начальная доза и обычная поддерживающая доза препарата Касарк® представляет 8 мг 1 раз в сутки. В большинстве случаев антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель. Некоторым пациентам с недостаточным контролем АД дозу можно увеличить до 16 мг 1 раз в сутки и максимум до 32 мг 1 раз в сутки. Терапия требует коррекции в соответствии с реакцией АД.

Касарк® также можно применять вместе с другими антигипертензивными средствами (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакологические свойства»). Показано, что добавление гидрохлоротиазида обеспечивает дополнительный антигипертензивный эффект с разными дозами препарата Касарк®.

Применение пациентам пожилого возраста.

Начальная коррекция дозы при применении пациентам пожилого возраста не является необходимой.

Применение пациентам с уменьшением внутрисосудистого объема циркулирующей жидкости. Применение начальной дозы 4 мг может рассматриваться у пациентов с риском развития артериальной гипотензии, таких как пациенты с возможной дегидратацией (см. раздел «Особенности применения»).

Применение при недостаточности почечной функции.

Начальной дозой пациентам с почечной недостаточностью, включая пациентов на гемодиализе, является 4 мг. Дозу следует подбирать в соответствии с реакцией на лечение. Опыт применения препарата пациентам с очень тяжелой или терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл /мин) ограничен (см. раздел «Особенности применения»).

Применение при недостаточности печеночной функции.

Пациентам с легкой и умеренной печеночной недостаточностью рекомендуется начальная доза 4 мг 1 раз в сутки. Дозу можно корректировать в

соответствии с реакцией на лечение. Касарк® противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью и/или холестазом (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

Применение темнокожим пациентам.

Антигипертензивный эффект кандесартана менее выражен у темнокожих пациентов, чем у пациентов, принадлежащим к другим расам. Следовательно потребность в увеличении дозы препарата Касарк® и сопутствующей терапии для контроля АД может чаще возникать у темнокожих пациентов, чем у представителей других рас (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Дозирование при сердечной недостаточности.

Обычная рекомендованная начальная доза кандесартана цилексетила составляет 4 мг 1 раз в сутки. Увеличение до целевой дозы 32 мг 1 раз в сутки (максимальная доза) или наивысшей переносимой дозы происходит за счет удваивания дозы с промежутками не менее 2-х недель (см. раздел «Особенности применения»). Обследование пациентов с сердечной недостаточностью всегда должно включать оценку функции почек, в том числе мониторинг креатинина и калия сыворотки крови.

Касарк® можно применять вместе с другим лечением по поводу сердечной недостаточности, включая ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики и дигиталис или комбинацию этих лекарственных средств.

Комбинация ингибиторов АПФ, калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона) и препарата Касарк® не рекомендуется, и ее следует применять только после тщательной оценки потенциальных преимуществ и рисков (см. разделы «Особенности применения», «Побочные реакции» и «Фармакологические свойства»).

Особенные категории пациентов.

Начальная коррекция дозы не является необходимой при применении пациентам пожилого возраста или пациентам с внутрисосудистой дегидратацией, или почечной недостаточностью, или легкой либо умеренной печеночной недостаточностью.

Дети.

Безопасность и эффективность применения препарата Касарк детям от рождения до 18 лет для лечения сердечной недостаточности не установлена. Данные отсутствуют.

Дети.

Безопасность и эффективность применения препарата Касарк® детям не установлены.

Передозировка.

Симптомы: учитывая фармакологические свойства препарата, основным проявлением передозировки, вероятно, будет симптоматическая гипотензия и головокружение. В отдельных случаях передозировка (до 672 мг кандесартана цилексетила) сообщается о выздоровлении пациентов без последствий.

Лечение: если развивается симптоматическая гипотензия, следует назначить симптоматическое лечение и проводить мониторинг показателей жизнедеятельности. Пациенту следует придать положение, лежа на спине с поднятыми вверх ногами. Если этого недостаточно, необходимо увеличить объем плазмы крови с помощью инфузии, например, 0,9 % раствора натрия хлорида. Если вышеупомянутых мероприятий недостаточно, можно

применить симпатомиметические лекарственные средства. Кандесартан не выводится при помощи гемодиализа.

Побочные реакции.

Лечение артериальной гипертензии

Нежелательные реакции, которые наблюдались во время контролируемых клинических исследований кандесартана цилексетила, были легкими и транзиторными. Связи общей частоты побочных явлений с дозой или возрастом отмечено не было. Количество случаев отмены лечения из-за возникновения побочных явлений была сходной при лечении кандесартаном цилексетилем (3,1 %) и плацебо (3,2 %).

При проведении обобщенного анализа данных клинических исследований с участием пациентов с гипертензией побочные реакции при применении кандесартана цилексетила определяли на основе побочных явлений, частота которых по крайней мере на 1 % превышала частоту побочных явлений при применении плацебо. Самыми частыми нежелательными реакциями были головокружение/вертиго, головная боль и инфекции дыхательных путей.

Использованы следующие определения частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Возможны следующие побочные реакции при применении кандесартана цилексетила:

Инфекции и инвазии: часто – инфекции дыхательных путей.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Со стороны обмена веществ и питания: очень редко – гиперкалиемия, гипонатриемия.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение/вертиго, головная боль.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения: очень редко – кашель.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко – тошнота.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко – повышение уровня печеночных ферментов, нарушение функции печени, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко – ангионевротический отек, сыпь, крапивница, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – боль в спине, артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко – ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность у чувствительных пациентов.

Результаты лабораторных анализов: в большинстве случаев не наблюдалось клинически значимого влияния препарата Касарк® на обычные лабораторные показатели. Как и при применении других ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы отмечено незначительное снижение уровня гемоглобина. Обычно для пациентов, принимающих Касарк®, нет необходимости в постоянном мониторинге лабораторных показателей. Однако у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется периодический мониторинг уровней калия и креатинина в сыворотке крови.

Лечение сердечной недостаточности.

Профиль побочных нежелательных реакций препарата Касарк® у пациентов с сердечной недостаточностью согласовывался с фармакологическими

свойствами препарата и состоянием здоровья пациентов. Нежелательные явления, такие как гиперкалиемия, гипотензия, и почечная недостаточность, чаще всего наблюдались у пациентов старше 70 лет, больных сахарным диабетом, или пациентов, принимавших другие лекарственные средства, которые влияют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в частности ингибиторы АПФ и/или спиронолактон. Возможны следующие побочные реакции при применении кандесартана цилексетила:

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – гиперкалиемия, очень редко – гипонатриемия.

Со стороны нервной системы: очень редко – головокружение, головная боль.

Со стороны сосудов: часто – гипотензия.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения: очень редко – кашель.

Со стороны пищеварительного тракта: очень редко – тошнота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – повышение уровня печеночных ферментов, нарушение функции печени, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко – ангионевротический отек, высыпания, крапивница, зуд.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: очень редко – боль в спине, артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у чувствительных пациентов.

Результаты лабораторных анализов: у пациентов, принимающих кандесартана цилексетил по показаниям сердечной недостаточности, часто наблюдается гиперкалиемия и нарушение функции почек. Рекомендуется периодический мониторинг уровней креатинина и калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. Для 16 мг и 32 мг – по 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке; для 8 мг - по 10 таблеток в блистере, по 3 или 9 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.