

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАСАРК® Н
(CASARK Н)

Склад:

діючі речовини: candesartani cilexetilum, hydrochlorothiazidum;

1 таблетка містить кандесартану цилексетилу у перерахуванні на 100 % речовину 16 мг, гідрохлортіазиду у перерахуванні на 100 % речовину 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; повідон (К-30); кальцію кармелоза; магнію стеарат; тартазин (Е 102).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: жовті довгасті двоопуклі таблетки з рискою для поділу з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кандесартану цилексетил є проліками, що швидко перетворюються на активну речовину – кандесартан – шляхом складноефірного гідролізу під час абсорбції з травного тракту. Кандесартан є селективним антагоністом АТ₁-рецепторів ангіотензину II з міцним зв'язуванням та повільною дисоціацією з ними. Він не має активності агоніста. Кандесартан не інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та руйнує брадикінін. Впливу на АПФ та потенціювання брадикініну або субстанції Р немає. При порівнянні кандесартану з інгібіторами АПФ розвиток кашлю рідше зустрічався у пацієнтів, які отримували кандесартан.

Кандесартан не зв'язується з рецепторами інших гормонів та не блокує іонні канали, які, як відомо, відіграють роль у серцево-судинній регуляції. Антагонізм АТ₁ рецепторів призводить до дозозалежного підвищення рівня реніну плазми, рівнів ангіотензину I та ангіотензину II, а також до зниження рівня альдостерону у плазмі крові.

Вплив кандесартану цилексетилу у дозі 16 мг один раз на добу на захворюваність і летальність від серцево-судинних захворювань вивчалась у рандомізованому клінічному дослідженні у пацієнтів літнього віку з легкою чи помірною артеріальною гіпертензією. Пацієнти приймали кандесартан або плацебо з іншими гіпотензивними засобами у разі потреби. Артеріальний тиск знизився з 166/90 до 145/80 мм рт. ст. у групі кандесартану, і з 167/90 до 149/82 мм рт. ст. у контрольній групі. Статистично значущої відмінності у кількості значних серцево-судинних явищ не спостерігалось.

Гідрохлортіазид блокує реабсорбцію натрію, головним чином у дистальних ниркових канальцях, та сприяє виведенню натрію, хлоридів та води. Ниркове виведення калію та магнію підвищується залежно від дози препарату, тоді як кальцій реабсорбується більшою мірою. Гідрохлортіазид знижує об'єм плазми і позаклітинної рідини та зменшує хвилинний серцевий викид і артеріальний тиск (АТ). При тривалій терапії знижений периферичний опір сприяє зниженню АТ.

Кандесартан та гідрохлортіазид мають адитивний антигіпертензивний ефект. У пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію, Касарк® Н призводить до дозозалежного та довготривалого зниження АТ. Антигіпертензивна активність зумовлена зменшенням системного периферичного опору без рефлекторного підвищення частоти серцевих скорочень. Немає інформації щодо тяжкої або надмірної артеріальної гіпотензії після прийому першої дози препарату або синдрому відміни.

Після прийому разової дози препарату Касарк® Н початок антигіпертензивного ефекту зазвичай настає у межах 2 годин. При постійному лікуванні найбільше зниження АТ з будь-якою дозою досягається протягом 4 тижнів та підтримується при довготривалому лікуванні. Касарк® Н при прийомі 1 раз на добу забезпечує ефективне та рівномірне зниження АТ протягом 24 годин з невеликою різницею між

максимальним та мінімальним ефектами протягом інтервалу дозування. Касарк® Н однаково ефективний незалежно від віку та статі пацієнтів.

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень встановлено кумулятивний дозозалежний зв'язок між прийомом гідрохлортіазиду та ризиком виникнення немеланомного раку шкіри (НРШ) – базальноклітинної (БКК) та плоскоклітинної (ПКК) карциноми. У дослідженні було визначено 71 533 випадки БКК і 8 629 випадків ПКК з вибірок у 1 430 833 і 172 462 особи відповідно. Співвідношення шансів для БКК при застосуванні гідрохлортіазиду у високих кумулятивних дозах – від 50 000 мг ($\approx$ 5-6 років при щоденному прийомі по 25 мг) склало – 1,29 (довірчий інтервал (ДІ, 95%) – 1,23 - 1,35), а для ПКК – 3,98 (ДІ – 3,68 - 4,31). Чіткий зв'язок між кумулятивною дозою та частотою проявів спостерігався як для БКК, так і для ПКК. У іншому дослідженні показано наявність можливого зв'язку між раком губи (РГ, варіація ПКК) і прийомом гідрохлортіазиду: 633 випадки РГ порівнювались з контрольною групою у 63 067 осіб через використання стратегії відбору зразків ризику. Співвідношення шансів РГ при тривалому прийомі гідрохлортіазиду у порівнянні з загальною популяцією склало – 2,1 (ДІ – 1,7 - 2,6). При кумулятивній дозі у 25 000 мг ($\approx$ 3 роки при щоденному прийомі по 25 мг) співвідношення шансів збільшувалось до 3,9 (ДІ – 3,0 - 4,9), а при найвищих кумулятивних дозах у 100 000 мг ($\approx$ 10-12 років при щоденному прийомі по 25 мг) – до 7,7 (ДІ – 5,7 - 10,5). (див. також розділ «Особливості застосування»).

На даний час немає даних щодо застосування кандесартану цилексетилу/гідрохлортіазиду пацієнтам із захворюваннями нирок/нефропатією, зниженням функції лівого шлуночка/застійною серцевою недостатністю та станом після перенесеного інфаркту міокарда.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл.

Кандесартану цилексетил.

Кандесартану цилексетил є проліками, які можна застосовувати перорально. Він швидко перетворюється в активну речовину кандесартан шляхом складноефірного гідролізу під час абсорбції з травного тракту, міцно зв'язується з АТ₁-рецепторами та повільно дисоціює. Абсолютна біодоступність таблетки становить 40 %. Середня пікова концентрація у сироватці крові (C_{max}) досягається через 3-4 години після прийому таблетки. Концентрації кандесартану у сироватці крові зростають лінійно з підвищенням доз у межах терапевтичної дози.

Різниця у фармакокінетиці кандесартану, яка б була пов'язана зі статтю, не спостерігається. Прийом їжі не має суттєвого впливу на площу під кривою концентрація-час (AUC).

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

Гідрохлортіазид.

Гідрохлортіазид швидко абсорбується з травного тракту з абсолютною біодоступністю 70 %. Прийом їжі покращує абсорбцію гідрохлортіазиду приблизно на 15 %. Біодоступність може знижуватися у пацієнтів із серцевою недостатністю та вираженими набряками. Зв'язування гідрохлортіазиду з протеїнами плазми крові становить близько 60 %. Видимий об'єм розподілу – близько 0,8 л/кг.

Метаболізм та виведення з організму.

Кандесартану цилексетил.

Кандесартан, головним чином, виводиться з організму з сечею та жовчю в незміненому вигляді та лише незначною мірою – шляхом печінкового метаболізму (CYP2C9). Наявні дослідження взаємодії вказують на відсутність впливу на CYP2C9 та CYP3A4. З огляду на дані *in vitro*, не очікується взаємодії *in vivo* з лікарськими засобами, метаболізм яких залежить від ізоензимів CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 або CYP3A4 цитохрому P450.

Період напіввиведення кандесартану становить приблизно 9 годин. Після прийому багаторазових доз кумуляція препарату в організмі не відбувається. Період напіввиведення кандесартану після прийому кандесартану цилексетилу у комбінації з гідрохлортіазидом залишається незмінним.

Спостерігається підвищення показника AUC (15–18 %) та C_{max} (23–24 %) кандесартану при застосуванні разом з гідрохлортіазидом, але це не має клінічного значення. Крім того, перед переходом на застосування Касарк® Н рекомендується титрування окремих компонентів. Додаткової кумуляції кандесартану після прийому повторних доз комбінації порівняно з монотерапією не відбувається.

Загальний плазматичний кліренс кандесартану становить приблизно 0,37 мл/хв/кг, а нирковий кліренс – приблизно 0,19 мл/хв/кг. Ниркова екскреція кандесартану здійснюється шляхом як гломерулярної фільтрації, так і активної тубулярної секреції. Після прийому пероральної дози ¹⁴C-міченого кандесартану цилексетилу приблизно 26 % дози виводиться з сечею у вигляді кандесартану та 7 % – у вигляді

неактивного метаболіту, хоча приблизно 56 % дози виявляється у фекаліях у вигляді кандесартану та 10 % – у вигляді неактивного метаболіту.

Гідрохлортіазид.

Гідрохлортіазид не метаболізується і виводиться в основному у незміненому вигляді шляхом гломерулярної фільтрації та активної тубулярної секреції. Кінцевий період напіввиведення становить 8 годин. Приблизно 70 % дози, прийнятої перорально, виводиться з сечею протягом 48 годин. Період напіввиведення гідрохлортіазиду залишається незмінним при комбінації з кандесартану цилексетилом. Додаткової кумуляції гідрохлортіазиду після прийому повторних доз комбінації порівняно з монотерапією не відбувається.

Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів.

Кандесартану цилексетил.

У пацієнтів літнього віку (від 65 років) C_{max} та AUC кандесартану підвищені приблизно на 50 % та 80 % відповідно порівняно з молодими пацієнтами. Проте реакція АТ та частота виникнення побічних ефектів є однаковими після прийому встановленої дози кандесартану у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку. У пацієнтів з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами з нормальною нирковою функцією C_{max} та AUC кандесартану підвищується після багаторазового прийому доз приблизно на 50 % та 70 % відповідно, тоді як період напіввиведення препарату залишається незмінним. Відповідні зміни у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю становлять приблизно 50 % та 110 % відповідно, а період напіввиведення препарату збільшується у 2 рази.

Показник AUC кандесартану у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, подібний до того, що спостерігається у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

У пацієнтів з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості спостерігалось підвищення показника AUC кандесартану на 23 % в одному дослідженні і на 80 % в іншому дослідженні. Досвід застосування препарату у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки відсутній.

Гідрохлортіазид.

Кінцевий період напіввиведення гідрохлортіазиду збільшується у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів у випадках, коли монотерапія кандесартану цилексетилом або гідрохлортіазидом є недостатньою.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, або до похідних сульфаніламідів (гідрохлортіазид є похідним сульфаніламідів).

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м² ППТ).

Тяжка печінкова недостатність та/або застій жовчі.

Стійка гіпокаліємія або гіперкальціємія.

Подагра.

Період вагітності або годування груддю.

Дитячий вік до 18 років.

Пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) протипоказане супутнє застосування Касарк[®] Н з лікарськими засобами, що містять аліскірен (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічно значущої лікарської взаємодії кандесартану зі сполуками, які містять гідрохлортіазид, варфарин, дигоксин, пероральні контрацептиви (такі як етинілестрадіол/левоноргестрел), глібенкламід та ніфедипін, не виявлено.

Інші антигіпертензивні засоби можуть посилювати антигіпертензивний ефект Касарк[®] Н.

Можна очікувати, що зменшення рівня калію, що характерно для гідрохлортіазиду, посилюється іншими лікарськими засобами, що асоціюються з втратою калію та гіпокаліємією (наприклад іншими калійзберігаючими діуретиками, послаблювальними засобами, амфотерицином, карбенексолоном, пеніциліном G натрію, похідними саліцилової кислоти).

Досвід застосування інших лікарських засобів, що впливають на РААС, припускає, що супутнє

застосовування Касарк® Н із калійзберігаючими діуретиками, калієвими добавками, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які можуть підвищити рівень калію (наприклад з гепарином), може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові.

Гіпокаліємія, спричинена діуретиками, та гіпомагніємія сприяють потенційним кардіотоксичним ефектам глікозидів дигіталісу та протиаритмічних засобів. При одночасному застосуванні Касарк® Н із цими лікарськими засобами рекомендується проводити періодичний моніторинг рівня калію сироватки крові.

Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові, якщо Касарк® Н призначати одночасно з такими лікарськими засобами, а також з наступними лікарськими препаратами, що можуть спричинити *torsades de pointes* (пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует»):

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні препарати (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного застосування, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного застосування).

Можливе оборотне підвищення рівня літію в сироватці крові та його токсичності під час одночасного застосування літію з інгібіторами АПФ або гідрохлортіазидом. Подібний ефект може виникнути з антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРА II), і, отже, при одночасному застосуванні рекомендується ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові.

При одночасному застосуванні АРА II з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ, наприклад селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г/день) та неселективними НПЗЗ) може відзначатися послаблення гіпотензивного ефекту.

Як і при застосуванні інгібіторів АПФ, одночасне застосування АРА II з НПЗЗ може збільшити ризик розвитку ниркової недостатності, включаючи гостру ниркову недостатність, а також збільшення рівнів калію сироватки крові, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок в анамнезі. Дану комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо у пацієнтів літнього віку.

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

НПЗЗ зменшують діуретичний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефект гідрохлортіазиду.

Холестипол або холестирамін зменшують абсорбцію гідрохлортіазиду.

Гідрохлортіазид може потенціювати ефект неполяризуючих релаксантів скелетних м'язів (наприклад тубокурарину).

Тіазидні діуретики можуть підвищувати рівні кальцію сироватки через його знижене виведення. При призначенні кальцієвих добавок або вітаміну D необхідно стежити за рівнями кальцію в сироватці крові та відповідно коригувати дозу.

Тіазиди можуть посилювати гіперглікемічний ефект b-блокаторів та діазоксиду.

Антихолінергічні препарати (такі як атропін, біпериден) можуть підвищувати біодоступність діуретиків тіазидного типу, знижуючи моторику шлунково-кишкового тракту та швидкість спорожнення шлунка.

Тіазиди можуть підвищити ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Тіазиди можуть зменшувати ниркове виведення цитотоксичних препаратів (таких як циклофосфамід, метотрексат) та потенціювати їхні мієлосупресивні ефекти.

Можна очікувати, що зменшення рівня калію, що характерно для гідрохлортіазиду, посилюється іншими лікарськими засобами, що асоціюються з втратою калію та гіпокаліємією (наприклад стероїдами, адренокортикотропними гормонами).

Одночасний прийом алкоголю, барбітуратів або анестетиків може спричинити постуральну гіпотензію.

Лікування тіазидними діуретиками може погіршити переносимість глюкози. Може виникнути потреба у коригуванні дози протидіабетичних засобів, включаючи інсулін.

Метформін слід призначати з обережністю, оскільки підвищується ризик лактацидозу, спричиненого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з гідрохлортіазидом.

Гідрохлортіазид може спричинити зниження реакції артерій на пресорні аміни (такі як адреналін), але цього недостатньо для виключення пресорного ефекту.

Гідрохлортіазид при одночасному застосуванні з йодованою рентгенконтрастною речовиною в високих дозах може підвищувати ризик гострої ниркової недостатності.

При одночасному призначенні з циклоспорином може підвищуватися ризик гіперурикемії та ускладнень на зразок подагри.

Одночасне застосування з баклофеном, аміфостиним, трициклічними антидепресантами або нейрорепарантами може призвести до посилення гіпотензивного ефекту і спричинити артеріальну гіпотензію.

Згідно з даними клінічних досліджень, подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що виникає в результаті комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену, пов'язана з більш високою частотою виникнення побічних ефектів, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності), порівняно із застосуванням одного лікарського засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Прийом їжі не впливає на біодоступність кандесартану. Клінічно значущої взаємодії між гідрохлортіазидом та їжею немає.

Особливості застосування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують дані про те, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). В результаті виникає подвійна блокада РААС, саме тому комбіноване застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо абсолютно необхідне застосування терапії подвійної блокади, її слід проводити тільки під наглядом фахівця і за умови частого ретельного контролю функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Пацієнтам з діабетичною нефропатією не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II.

Вагітність.

Спеціальних досліджень препарату Касарк® Н у період вагітності або годування груддю не проводилося. Впливи пов'язані з впливами окремих компонентів препарату.

Розпочинати лікування АРА II у період вагітності не слід. Окрім випадків, коли тривале лікування АРА II вважається необхідним, пацієнтки, які планують вагітність, повинні перейти на альтернативні антигіпертензивні засоби, застосування яких є безпечним у період вагітності. При виявленні вагітності слід негайно припинити лікування і у разі необхідності розпочати альтернативне лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування АРА II протипоказане у період вагітності. При діагностуванні вагітності прийом препарату слід негайно припинити. При необхідності слід призначати альтернативну терапію (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інші антигіпертензивні лікарські засоби.

Ефект зниження артеріального тиску при застосуванні препарату Касарк® Н може бути посилений супутнім застосуванням інших антигіпертензивних лікарських засобів.

Ниркова недостатність.

Цій категорії пацієнтів бажано застосовувати петльові діуретики, а не тіазиди. При застосуванні препарату Касарк® Н пацієнтам з нирковою недостатністю рекомендується періодичний моніторинг рівнів калію, креатиніну та сечової кислоти в сироватці крові.

Трансплантація нирок.

Немає досвіду застосування препарату Касарк® Н пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирок.

Стеноз ниркової артерії.

Інші лікарські засоби, що впливають на РААС, наприклад, інгібітори АПФ, можуть підвищувати рівень сечовини та креатиніну сироватки крові у пацієнтів з білатеральним або монолатеральним стенозом ниркової артерії. Подібний ефект можна очікувати при застосуванні АРА II.

Зменшення ОЦК.

У пацієнтів зі зменшенням ОЦК та/або гіпонатріємією може виникнути симптоматична гіпотензія, як і при застосуванні інших засобів, що впливають на РААС. Тому не рекомендується застосовувати Касарк® Н, поки ОЦК не буде скоригований.

Анестезія та хірургічні втручання.

У пацієнтів, які одержують лікування АРА II, артеріальна гіпотензія може розвинути під час анестезії та хірургічних втручань через блокаду РААС. У поодиноких випадках артеріальна гіпотензія може бути настільки тяжкою, що може виникнути потреба застосування ізотонічних сольових розчинів внутрішньовенно та/або вазопресорів.

Печінкова недостатність.

Тіазиди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з печінковою недостатністю або з прогресуючими захворюваннями печінки, оскільки незначні зміни водно-електролітного балансу можуть спровокувати печінкову кому. Клінічного досвіду застосування препарату пацієнтам з печінковою недостатністю немає.

Стеноз аорти або мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і при застосуванні інших судинорозширювальних засобів, необхідно дотримуватися особливої обережності при лікуванні пацієнтів з гемодинамічно значущим стенозом аорти або мітрального клапана або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Первинний гіперальдостеронізм.

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом зазвичай не реагують на антигіпертензивні лікарські засоби, що діють шляхом пригнічення РААС. Тому застосування препарату таким пацієнтам не рекомендується.

Порушення електролітного балансу.

Як і у будь-яких пацієнтів, які одержують терапію діуретиками, через відповідні інтервали часу слід проводити періодичне визначення електролітів сироватки крові.

Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть спричинити порушення водного або електролітного балансу (гіперкальціємію, гіпокаліємію, гіпонатріємію, гіпомагніємію та гіпохлоремічний алкалоз).

Тіазидні діуретики можуть знижувати виведення кальцію з сечею та спричиняти минуще та незначне підвищення рівня кальцію у сироватці крові.

Помітна гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. До проведення перевірки функції паращитовидної залози застосування тіазидів слід припинити.

Гідрохлортіазид дозозалежно посилює виведення калію з сечею, що може призвести до гіпокаліємії. Цей ефект гідрохлортіазиду менш виражений при застосуванні його в комбінації з кандесартану цилексетилом. Ризик гіпокаліємії може бути підвищеним у пацієнтів з цирозом печінки, з посиленням діурезом, з недостатнім пероральним прийомом електролітів та у пацієнтів, які одержують супутню терапію кортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном.

Спираючись на досвід застосування інших лікарських засобів, що впливають на РААС, супутнє застосування Касарк® Н та калійзберігаючих діуретиків, калієвих добавок чи сольових замінників або інших засобів, що можуть підвищити рівень калію у сироватці крові (наприклад гепарину), може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові.

Лікування інгібіторами АПФ або АРА II може спричинити гіперкаліємію, особливо при наявності серцевої недостатності та/або ниркової недостатності.

Тіазиди підвищують виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

Вплив на метаболізм та ендокринну систему.

Лікування тіазидними діуретиками може порушити переносимість глюкози. Може знадобитися коригування дозування протидіабетичних засобів, включаючи інсулін. Під час терапії тіазидами може проявитися латентний цукровий діабет. З терапією тіазидними діуретиками асоціювалося підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів. Проте при дозі гідрохлортіазиду 12,5 мг, що міститься у препараті, побічні ефекти мінімальні або їх немає.

Тіазидні діуретики підвищують концентрацію сечової кислоти у сироватці крові та можуть спровокувати розвиток подагри у схильних до неї пацієнтів.

Світлочутливість

Під час терапії тіазидними діуретинами відзначалися випадки появи реакцій світлочутливості. При виникненні реакцій світлочутливості рекомендовано припинити лікування. Якщо є необхідність знову призначити діуретики, рекомендовано захистити вразливі ділянки від впливу сонця або джерел штучного ультрафіолету.

Немеланомний рак шкіри

Підвищення ризику НРШ при збільшенні кумулятивної дози гідрохлортіазиду було вивчено в двох епідеміологічних дослідженнях, що базувалися на аналізі випадків з Данського національного реєстру раку. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлортіазиду може виступати в якості можливого механізму розвитку НРШ.

Пацієнти, які приймають гідрохлортіазид, повинні бути проінформовані про ризик НРШ і мають регулярно

оглядатися на наявність нових уражень шкіри. У випадку самостійного виявлення змін на шкірі пацієнти мають негайно повідомити про це лікаря.

Для мінімізації ризику розвитку НРШ можливе вживання певних профілактичних заходів, таких як обмеження впливу сонячного і ультрафіолетового опромінення, а у разі неможливості – застосування відповідного захисту шкіри. При виявленні підозрілих уражень шкіри, їх слід негайно вивчити як потенційно злоякісні, включаючи шляхом гістологічного дослідження біопсій. Доцільність подальшого використання гідрохлортіазиду має бути переглянута у пацієнтів, які мають в анамнезі випадки НРШ (див. також розділ «Побічні реакції»).

Загальні відомості.

У пацієнтів, чий судинний тонус та функція нирок залежать переважно від активності РААС (наприклад, пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю або із захворюваннями нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), лікування іншими лікарськими засобами, що впливають на цю систему, асоціювалося з гострою артеріальною гіпотензією, азотемією, олігурією або, зрідка, з гострою нирковою недостатністю. Можливість подібних ефектів не можна виключати при застосуванні АРА II.

Як і у випадку з будь-якими іншими антигіпертензивними препаратами, надмірне зниження АТ у пацієнтів з ішемічною кардіопатією або ішемічними цереброваскулярними захворюваннями може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Реакції гіперчутливості до гідрохлортіазиду можуть виникнути у пацієнтів з або без алергії, чи бронхіальної астми в анамнезі, проте більш імовірні у пацієнтів з такими захворюваннями.

Можливе загострення або активація системного червоного вовчака при застосуванні тіазидних діуретиків.

Препарат містить лактозу як допоміжну речовину, тому його не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, лактазної недостатності Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози.

Препарат містить тартразин, тому може спричинити виникнення алергічних реакцій.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Існують дуже обмежені дані щодо застосування Касарк® Н вагітним жінкам. Цих даних недостатньо, щоб зробити висновки щодо потенційного ризику для плода, якщо препарат застосовувати під час I триместру. У людей плодова ниркова перфузія, яка залежить від розвитку ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, починається у II триместрі. Отже, ризик для плода підвищується, якщо приймати Касарк® Н під час II або III триместрів вагітності. Застосування протягом II і III триместрів вагітності лікарських засобів, що діють безпосередньо на ренін-ангіотензинову систему, може спричинити шкоду плоду та новонародженому (гіпотензію, ниркову дисфункцію, олігурію та/або анурію, олігогідрамнію, гіпоплазію черепа, затримку внутрішньоматкового розвитку) та летальний наслідок. Описані випадки гіпоплазії легенів, аномалій обличчя та контрактур кінцівок. Дослідження на тваринах із застосуванням кандесартану цилексетилу продемонстрували ушкодження нирок у плода протягом пізніх термінів вагітності та новонароджених. Цей механізм вважається фармакологічно опосередкованим через вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II

Касарк® Н протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування препаратом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид проникає крізь плацентарний бар'єр. На підставі фармакологічного механізму дії гідрохлортіазиду його застосування протягом II та III триместрів вагітності може порушити фетоплацентарний кровообіг та може спричинити такі фетальні та неонатальні ускладнення як жовтяниця, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенія.

Не слід застосовувати гідрохлортіазид при гестаційних набряках, гестаційній гіпертензії у вагітних або пре-еклампсії у зв'язку з ризиком зменшення об'єму плазми крові і розвитку гіпоперфузії плаценти і відсутністю будь-яких позитивних ефектів щодо перебігу захворювання.

Не слід застосовувати гідрохлортіазид при есенціальній гіпертензії вагітним, за винятком рідких випадків, коли для таких пацієнтів немає іншого альтернативного лікування.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає кандесартану цилексетил у молоко, але через наявність потенційної небажаної дії

на грудних немовлят Касарк® Н не слід застосовувати у період годування груддю.

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

Вплив препарату на здатність керувати автотранспортом або роботі з іншими механізмами не вивчався, проте, враховуючи фармакодинамічні властивості кандесартану, вплив малоймовірний. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід брати до уваги можливість виникнення артеріальної гіпотензії під час лікування препаратом Касарк® Н, яка може супроводжуватися запамороченням та підвищеною втомлюваністю.

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Рекомендована початкова та звичайна підтримуюча доза препарату Касарк® Н становить 16 мг/12,5 мг (1 таблетка) на добу.

Терапію слід коригувати відповідно до реакції артеріального тиску.

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається впродовж 4 тижнів від початку лікування.

Перед переведенням пацієнта на Касарк® Н дозу кандесартану цилексетилу слід титрувати з урахуванням АТ.

При клінічній доцільності можливо розглядати прямий перехід з монопрепаратів на комбінований препарат Касарк® Н.

Застосування.

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

Біодоступність кандесартану не залежить від прийому їжі.

Відсутні дані стосовно клінічно значущого зв'язку між гідрохлортіазидом та прийомом їжі.

Пацієнти літнього віку.

Коригування початкової дози пацієнтам літнього віку не потрібне.

Пацієнти зі зменшенням об'єму циркулюючої крові (ОЦК).

Для пацієнтів, у яких існує ризик артеріальної гіпотензії, наприклад для пацієнтів з можливим зменшенням об'єму циркулюючої крові, слід розглядати початкову дозу кандесартану цилексетилу 4 мг. Таким пацієнтам не рекомендується призначення комбінованого препарату у дозі 16 мг/12,5 мг або 32 мг/25 мг. Таким пацієнтам слід призначати монопрепарат кандесартану цилексетилу (Касарк®) у дозі 4 мг або 8 мг, залежно від ступеня тяжкості та переносимості, з додаванням відповідної дози гідрохлортіазиду у разі необхідності.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Даній категорії пацієнтів бажано застосовувати петльові, а не тіазидні діуретики. Касарк® Н не слід застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м² ППТ). Рекомендується титрування дози кандесартану цилексетилу для пацієнтів з нирковою недостатністю, кліренс креатиніну у яких становить ≥ 30 мл/хв/1,73 м² ППТ до початку лікування препаратом Касарк® Н (для пацієнтів з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості рекомендований поступовий підбір дозування).

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Рекомендується титрування дози кандесартану цилексетилу для пацієнтів з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості до початку лікування Касарк® Н (рекомендований поступовий підбір дозування). Дозу можна коригувати з урахуванням АТ.

Касарк® Н не слід застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю та/або холестазом.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми.

До основних проявів передозування кандесартану цилексетилу можна віднести симптоматичну гіпотензію та запаморочення. В окремих звітах щодо випадків передозування (до 672 мг кандесартану цилексетилу) відновлення пацієнта відбулось без ускладнень.

Основним проявом передозування гідрохлортіазиду є гостра втрата рідини та електролітів. Також можуть спостерігатися такі симптоми як запаморочення, артеріальна гіпотензія, спрага, тахікардія, шлуночкова аритмія, седація/втрата свідомості та м'язові судоми.

Лікування.

Специфічної інформації щодо лікування передозування препарату немає. Проте у випадку передозування пропонуються такі заходи. Необхідно викликати блювання або провести шлунковий лаваж. При виникненні симптоматичної артеріальної гіпотензії слід розпочати симптоматичне лікування та моніторинг життєво важливих функцій. Пацієнта слід покласти на спину, підняти йому нижні кінцівки. Якщо цього недостатньо, слід збільшити об'єм крові шляхом інфузії, наприклад, ізотонічного сольового розчину. При необхідності слід перевірити та відкоригувати електролітний та кислотний баланс сироватки крові. Якщо вищезазначених заходів недостатньо, можна ввести симпатоміметики.

Кандесартан не видаляється за допомогою гемодіалізу. Також невідомо, до якого ступеня видаляється гідрохлортіазид за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Згідно з даними контрольованих клінічних досліджень, при застосуванні комбінації кандесартану цилексетилу/гідрохлортіазиду побічні реакції були легкими та тимчасовими. Припинення терапії під час дослідження через побічні ефекти було подібним при застосуванні комбінації кандесартану цилексетилу/гідрохлортіазиду (2,3–3,3 %) і плацебо (2,7–4,3 %).

Згідно з даними клінічних досліджень, при застосуванні комбінованого лікарського засобу кандесартану цилексетилу/гідрохлортіазиду несприятливі реакції були такими ж, як і при застосуванні кандесартану цилексетилу і/або гідрохлортіазиду.

Частота побічних реакцій така: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко ($\geq 1 / 10000$ до $<1 / 1000$), дуже рідко ($<1/10000$), та не відомо (не можна оцінити за наявними даними).

Можливі нижчезазначені поширені побічні реакції:

Кандесартану цилексетил/гідрохлортіазид.

З боку нервової системи: часто – запаморочення/вертиго, головний біль.

Кандесартану цилексетил.

При монотерапії кандесартану цилексетилом спостерігалися такі побічні реакції:

інфекції та інвазії: часто – інфекції дихальних шляхів;

з боку системи крові та лімфатичної системи: дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз;

судинні розлади: дуже рідко – артеріальна гіпотензія;

з боку респіраторної системи, органів грудної порожнини та середостіння: дуже рідко – кашель;

з боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль;

з боку шлунково-кишкового тракту: дуже рідко – нудота;

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

з боку м'язово-скелетного апарату: дуже рідко – біль у спині, артралгія, міалгія;

з боку сечовидільної системи: дуже рідко – порушення функції нирок, включаючи ниркову недостатність у схильних до цього пацієнтів;

з боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – підвищення рівнів ферментів печінки, порушення функції печінки або гепатит;

метаболічні зміни та порушення харчування: дуже рідко – гіперкаліємія, гіпонатріємія;

Гідрохлортіазид.

При монотерапії гідрохлортіазидом, дози якого, як правило, становлять 25 мг або більше, можуть відзначатися нижчезазначені побічні реакції:

з боку системи крові та лімфатичної системи: рідко – лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, пригнічення кісткового мозку, гемолітична анемія;

з боку імунної системи: рідко – анафілактичні реакції;

метаболічні зміни та порушення харчування: часто – гіперглікемія, гіперурикемія, порушення електролітного балансу (включаючи гіпонатріємію та гіпокаліємію);

психічні розлади: рідко – порушення сну, депресія, неспокій;

з боку нервової системи: часто – запаморочення, вертиго; рідко – парестезія;

з боку органів зору: рідко – тимчасова розпливчатість зображення, гостра міопія, гостра закритокутова

глаукома;

з боку серця: рідко – порушення серцевого ритму;

з боку судин: нечасто – постуральна гіпотензія, рідко – некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт);

з боку респіраторної системи, органів грудної порожнини та середостіння: рідко – порушення зовнішнього дихання (включаючи пневмоніт та набряк легенів);

з боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – анорексія, втрата апетиту, подразнення слизової оболонки шлунка, діарея, запор; рідко – панкреатит;

з боку гепатобіліарної системи: рідко – жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця);

з боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання, кропив'янка, реакції фотосенсибілізації; рідко – токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції, подібні до системного червоного вовчака, реактивація шкірної форми системного червоного вовчака;

з боку опорно-рухового апарата: рідко – м'язовий спазм;

з боку сечовидільної системи: часто – глюкозурія; рідко – ниркова дисфункція та інтерстиціальний нефрит; доброякісні, злоякісні і неуточнені новоутворення (включаючи кістки і поліпи): невідомо – немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома);

загальні розлади та зміни у місці застосування: часто – слабкість; рідко – гарячка;

вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень: часто – підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів; нечасто – підвищення рівнів азоту сечовини та креатиніну сироватки крові; є дані про випадки підвищення рівнів сечової кислоти, глюкози та АЛТ, незначне зниження рівня гемоглобіну та підвищення АСТ, підвищення рівнів калію та зниження рівня натрію у сироватці крові.

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивний дозозалежний зв'язок між прийомом гідрохлортіазиду та немеланомним раком шкіри.

Термін придатності. 1,5 року.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 3, або 10 блістерів у картонній коробці з маркуванням українською мовою.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед/

Evertogen Life Sciences Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот №: Ес-8, Ес-9, Ес-13/Пі та Ес-14/Пі Ті Ес Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (Ві), Єдчерла (Ем), Махабубнагар, Телангана, ІН - 509 301, Індія.

Plot No: S-8, S-9, S-13/P & S-14/P TSIIC, Pharma SEZ, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, Telangana, IN-509 301, India.