

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

КАНДЕСАР
(CANDESAR)

Склад:

діюча речовина: candesartan;

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

допоміжні речовини:

таблетки по 4 мг: лактози моногідрат, крохмаль, кальцію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, поліетиленгліколь 4000, магнію стеарат;

таблетки по 8 мг, 16 мг: лактози моногідрат, крохмаль, кальцію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, поліетиленгліколь 4000, магнію стеарат, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Прості препарати антагоністів рецепторів ангіотензину II. Код АТС С09С А06.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Артеріальна гіпертензія у дорослих.

– Серцева недостатність та порушення систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$) у дорослих, як додаткова терапія до інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) або у випадку непереносимості інгібіторів АПФ.

Протипоказання.

Гіперчутливість до кандесартану цилексетилу або до будь-якої зі складових препарату.

Тяжкі порушення функції печінки та/або холестаза.

Спосіб застосування та дози.

Застосування при артеріальній гіпертензії

Рекомендована початкова та звичайна підтримуюча доза Кандесару при артеріальній гіпертензії становить 8 мг 1 раз на добу перорально. Найбільш виражений антигіпертензивний ефект досягається впродовж 4 тижнів. Якщо артеріальний тиск контролюється недостатньо, дозу можна збільшити до 16 мг 1 раз на добу та до максимальної – 32 мг 1 раз на добу. Дозу корегують відповідно до змін артеріального тиску.

Кандесар можна застосовувати разом з іншими гіпотензивними препаратами. Застосування гідрохлоротіазиду у поєднанні з різними дозами Кандесару дає адитивний гіпотензивний ефект.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція початкової дози не потрібна.

Пацієнти зі зниженням внутрішньосудинного об'єму

Пацієнтам, яким загрожує ризик артеріальної гіпотензії, наприклад особам із можливим зниженням внутрішньосудинного об'єму, лікування слід починати з дози 4 мг.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Початкова доза для пацієнтів із порушенням функції нирок, у тому числі тим, хто перебуває на гемодіалізі, становить 4 мг. Дозу титрують залежно від реакції організму. Досвід застосування препарату пацієнтам із дуже тяжкими порушеннями чи термінальною стадією хвороби нирок (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) обмежений.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із порушенням печінкової функції легкого та помірного ступеня тяжкості становить 2 мг 1 раз на добу. Дозу корегують залежно від реакції організму. Кандесар протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки та/або холестазом.

Пацієнти негроїдної раси

Гіпотензивна дія кандесартану у пацієнтів негроїдної раси виражена менше, ніж у інших пацієнтів. Тому для контролю артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси підвищення дози Кандесару та супутня терапія можуть знадобитися частіше, ніж у пацієнтів іншого етнічного походження.

Застосування при серцевій недостатності

Звичайна рекомендована початкова доза Кандесару при серцевій недостатності становить 4 мг 1 раз на добу. Підвищення дози до цільового рівня 32 мг 1 раз на добу (максимальна доза) або до найбільшої переносимої дози проводять шляхом її подвоєння з інтервалом не менше 2 тижнів. Оцінка стану пацієнтів із серцевою недостатністю завжди повинна включати оцінку функції нирок, у тому числі моніторинг сироваткових рівнів креатиніну та калію. Кандесар можна застосовувати разом з іншими препаратами для лікування серцевої недостатності, у тому числі з інгібіторами АПФ, бета-блокаторами, діуретиками, препаратами наперстянки або комбінацією цих засобів. Комбінація інгібіторів АПФ, калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону) та Кандесару не рекомендована і може застосовуватися лише після ретельної оцінки потенційної користі та ризиків.

Пацієнти особливих груп

Пацієнтам літнього віку, хворим зі зменшеним внутрішньосудинним об'ємом рідини, порушенням функції нирок або порушенням функції печінки легкого до помірного ступеня тяжкості коригування початкової дози непотрібне.

Побічні реакції.

Лікування артеріальної гіпертензії

Інфекції та інвазії: інфекції дихальних шляхів, кашель.

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

З боку обміну речовин: гіперкаліємія, гіпонатріємія.

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

З боку травного тракту: нудота.

З боку гепатобіліарної системи: підвищена активність печінкових ферментів, порушення функції печінки або гепатит.

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

З боку кістково-м'язової системи: біль у спині, артралгія, міальгія.

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, у тому числі ниркова недостатність у схильних до неї пацієнтів.

Лабораторні показники: загалом, не відмічалось клінічно значущого впливу кандесартану на звичайні лабораторні показники. При застосуванні інших інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігалось невелике зниження рівня гемоглобіну. Регулярний моніторинг лабораторних показників пацієнтам, які застосовують кандесартан, зазвичай не потрібен. Однак пацієнтам із порушеннями функції нирок рекомендований періодичний контроль сироваткових рівнів кальцію та креатиніну.

Лікування серцевої недостатності

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

З боку обміну речовин: гіперкаліємія, гіпонатріємія.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія.

З боку травного тракту: нудота.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів, порушення функції печінки або гепатит.

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

З боку кістково-м'язової системи: біль у спині, артралгія, міальгія.

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, в тому числі ниркова недостатність.

Лабораторні показники: у пацієнтів із серцевою недостатністю на тлі застосування кандесартану часто розвиваються гіперкаліємія та порушення функції нирок. Рекомендується періодичний моніторинг рівнів креатиніну та калію у сироватці крові.

Передозування.

Симптоми: симптоматична гіпотензія, запаморочення, тахікардія; брадикардія може спостерігатися при парасимпатичній стимуляції.

Лікування. При виникненні симптоматичної артеріальної гіпотензії слід розпочати симптоматичне лікування та спостерігати за життєво важливими функціями. Пацієнта слід покласти на спину та трохи підняти йому ноги. Якщо цього недостатньо, слід збільшити об'єм плазми шляхом інфузії, наприклад, ізотонічного сольового розчину. Якщо вищезазначених заходів недостатньо, можна застосовувати симптоматичні лікарські засоби. Кандесартан не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Кандесар протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Якщо вагітність настає під час лікування, застосування препарату необхідно негайно припинити. У разі необхідності лікування препаратом слід припинити годування груддю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування кандесартану дітям для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності не встановлені, тому препарат не призначають цій віковій категорії пацієнтів.

Особливості застосування.

Порушення функції нирок

Як і у випадку інших препаратів, що пригнічують систему ренін-ангіотензин-альдостерону, при застосуванні Кандесару можливі зміни ниркових функцій у схильних до цього пацієнтів.

При застосуванні Кандесару хворим на артеріальну гіпертензію з порушеннями функції нирок рекомендується регулярний моніторинг сироваткових рівнів калію та креатиніну. Досвід застосування препарату пацієнтам із дуже тяжкими порушеннями функції нирок або термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) обмежений. Таким пацієнтам дозу слід підвищувати з обережністю, періодично перевіряючи артеріальний тиск.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, особливо віком від 75 років, а також в осіб із порушенням ниркових функцій слід періодично перевіряти функції нирок. При збільшенні дози препарату рекомендується контролювати сироваткові рівні креатиніну та калію. Застосування препарату пацієнтам із серцевою недостатністю та рівнем креатиніну у сироватці крові > 265 мкмоль/л (> 3 мг/дл) у ході клінічних досліджень не розглядалося.

Супутнє застосування інгібіторів АПФ пацієнтам із серцевою недостатністю

При одночасному застосуванні Кандесару та інгібіторів АПФ може зростати ризик небажаних реакцій, особливо порушення функції нирок та гіперкаліємія. За пацієнтами, які лікуються за такою схемою, рекомендований регулярний та ретельний нагляд.

Гемодіаліз

Під час діалізу артеріальний тиск може бути особливо чутливим до блокади AT_1 -рецепторів у результаті зниженого об'єму плазми крові та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Тому пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, дозу препарату слід титрувати обережно, регулярно перевіряючи артеріальний тиск.

Стеноз ниркових артерій

Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, у тому числі антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), можуть підвищувати рівень сечовини крові та сироваткового креатиніну у пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки.

Трансплантація нирок

Немає досвідів застосування Кандесару пацієнтам, яким нещодавно була зроблена трансплантація нирки.

Артеріальна гіпотензія

Артеріальна гіпотензія може виникнути на тлі застосування Кандесару пацієнтам із серцевою недостатністю. Також можливий розвиток артеріальної гіпотензії у хворих на артеріальну гіпертензію зі зниженим внутрішньосудинним об'ємом, наприклад тих, хто застосовує сечогінні засоби у високих дозах. Лікування слід розпочинати з обережністю і зробити спробу усунення гіповолемії.

Анестезія та хірургічне втручання

Під час анестезії та хірургічного втручання у пацієнтів, які застосовують антагоністи ангіотензину II, може розвинути артеріальна гіпотензія внаслідок блокади ренін-ангіотензинової системи. У поодиноких випадках артеріальна гіпотензія може бути настільки тяжкою, що може виникнути потреба у внутрішньовенному введенні рідини та/або вазопресивних засобів.

Стеноз аортального та мітрального клапанів (обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія)

Як і у випадку застосування інших вазодилаторів, слід дотримуватись особливої обережності стосовно пацієнтів із гемодинамічно значущим стенозом аортального чи мітрального клапана або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнти із первинним гіперальдостеронізмом загалом не реагують на гіпотензивні препарати, дія яких зумовлена пригніченням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Тому застосування Кандесару цій популяції не рекомендоване.

Гіперкаліємія

Супутнє застосування Кандесару та калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок калію, замінників кухонної солі, що містять калій або інших препаратів, що можуть підвищувати рівень калію в крові (наприклад гепарину), може призводити до зростання сироваткових концентрацій калію у хворих на артеріальну гіпертензію. У таких випадках необхідний контроль рівня калію.

У пацієнтів із серцевою недостатністю на тлі застосування Кандесару може розвинути гіперкаліємія. Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію у сироватці крові. Комбінація інгібіторів АПФ, калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону) та Кандесару не рекомендована і може застосовуватися лише після ретельної оцінки потенційної користі та ризику.

Вагітність

Лікування АРА II не слід розпочинати у період вагітності. Пацієнток, які планують завагітніти, слід перевести на альтернативні гіпотензивні препарати, доведено безпечні для застосування у період вагітності. У випадку встановлення вагітності застосування АРА II слід негайно припинити та, у відповідних випадках, розпочати терапію альтернативними засобами.

Загальні застереження

У пацієнтів, чий судинний тонус та функції нирок залежать переважно від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад пацієнти із тяжкою застійною серцевою недостатністю або фоною хворобою нирок, у тому числі зі стенозом ниркових артерій), лікування іншими препаратами, що впливають на цю систему, супроводжувалося гострою артеріальною гіпотензією, азотемією, олігурією або, у рідкісних випадках, гострою нирковою недостатністю. Не можна виключати можливості розвитку подібних явищ на тлі терапії АРА II. Як і у випадку застосування будь-яких гіпотензивних препаратів, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів із ішемічною кардіопатією або ішемічним порушенням мозкового кровообігу може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Гіпотензивний ефект кандесартану може посилюватися іншими лікарськими засобами, що мають гіпотензивні властивості, призначеними як для зниження артеріального тиску, так і за іншими показаннями.

Таблетки Кандесару містять лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазною недостатністю або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати цей препарат.

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

Досліджень впливу кандесартану на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами не проводилося. Однак, слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, оскільки іноді при застосуванні Кандесару може виникати запаморочення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

У ході клінічних досліджень фармакокінетики розглядалися такі сполуки як гідрохлоротіазид, варфарин, дигоксин, пероральні контрацептиви (наприклад етинілестрадіол/левоноргестрел), глібенкламід, ніфедипін та еналаприл. Клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій з цими лікарськими засобами відмічено не було.

Супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок калію, замінників кухонної солі, що містять калій, або інших препаратів (наприклад гепарину) може підвищувати рівні калію. У відповідних випадках рекомендований моніторинг рівнів калію.

При одночасному застосуванні препаратів літію з інгібіторами АПФ відмічалася оборотне зростання концентрації літію у сироватці крові та токсичний вплив. Подібний ефект може виникати при застосуванні АРА II. Одночасне застосування кандесартану та літію не рекомендується. За необхідності застосування такої комбінації слід ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові.

При супутньому застосуванні АРА II із нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (наприклад селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою в дозі > 3 г на добу та неселективними НПЗП) гіпотензивний ефект може послаблюватися.

Як і у випадку застосування інгібіторів АПФ, супутнє застосування АРА II і НПЗП може підвищувати ризик погіршення ниркових функцій, в тому числі можливої гострої ниркової недостатності та збільшення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із уже існуючим послабленням функції нирок. Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід вживати належну кількість рідини, і після початку супутнього застосування та періодично слід перевіряти їх ниркові функції.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Кандесартан блокує судинозвужувальний та альдостеронсекретуючий ефекти ангіотензину II шляхом селективного блокування зв'язування ангіотензину II з рецепторами AT₁ у більшості тканин, таких як гладкі м'язи судин та надниркових залоз. Тому його дія не залежить від механізму синтезу ангіотензину II. У багатьох тканинах існує також AT₂-рецептор, проте він не бере участі у серцево-судинному гомеостазі. Кандесартан має набагато більшу спорідненість із рецептором AT₁ (10 000 разів), ніж з AT₂. Механізм блокування ренін-ангіотензинової системи АПФ-інгібіторами, що пригнічують біосинтез ангіотензину II з ангіотензином I, широко застосовується при лікуванні артеріальної гіпертензії. АПФ-інгібітори також пригнічують розпад брадикініну, що каталізується АПФ. Оскільки кандесартан не пригнічує АПФ (кініназу II), він не впливає на метаболізм брадикініну. Кандесартан не зв'язується та не блокує інші рецептори гормонів чи іонні канали, що беруть участь у регуляції артеріального тиску. Блокада рецепторів ангіотензину II пригнічує негативний регуляторний вплив ангіотензину II на секрецію реніну, однак підвищення активності реніну в плазмі та рівня ангіотензину II, що циркулює в крові, не перевищує впливу кандесартану на тиск крові.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Препарат швидко та повністю біоактивується шляхом ефірного гідролізу під час абсорбції з травного тракту в кандесартан, селективний AT₁ субтип антагоніста рецептора ангіотензину II. Абсолютна біодоступність кандесартану після прийому Кандесартану становить 14 %. Середня пікова концентрація в сироватці крові (C_{max}) досягається через 3-4 години після прийому таблетки. Вживання їжі з високим вмістом жирів не має суттєвого впливу на біодоступність кандесартану після прийому кандесартану.

Метаболізм

Кандесартан незначною мірою метаболізується в печінці шляхом O-деетилювання у неактивний метаболіт.

Розподіл

Після перорального застосування фармакокінетика кандесартану є лінійною для пероральних доз до 32 мг препарату. Кандесартан та його неактивний метаболіт не накопичуються у сироватці крові після багаторазового прийому 1 раз на добу.

Об'єм розподілу кандесартану становить 0,13 л/кг. Кандесартан значною мірою зв'язується з білками плазми крові (більш ніж 99 %) та не проникає в еритроцити. Зв'язування з білками крові є постійним для плазматичних концентрацій кандесартану, що набагато більше діапазону, досягнутого рекомендованими дозами.

Екскреція

Після прийому пероральної дози кандесартану приблизно 26 % дози виводиться із сечею у незміненому вигляді. Загальний плазматичний кліренс кандесартану становить приблизно 0,37 мл/хв/кг, а нирковий кліренс – приблизно 0,19 мл/хв/кг. Період напіввиведення кандесартану становить приблизно 9 годин.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика кандесартану досліджувалася в осіб літнього віку (від 65 років) обох статей. $C_{\max}$ та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) кандесартану підвищені приблизно на 50 % та 80 % відповідно порівняно з молодими суб'єктами при прийомі однакових доз. Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку лінійна, кандесартан та його неактивний метаболіт не накопичувалися у плазмі. Коригування дози не потрібне.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Досліджували концентрацію кандесартану у плазмі крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нирковою недостатністю. Після багаторазового дозування AUC та $C_{\max}$ були приблизно вдвічі вищими у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв/1,73 м²) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Фармакокінетика кандесартану у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та в пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, була подібною до тієї, що спостерігалася у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Кандесартан не виводиться з організму за допомогою гемодіалізу.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Фармакокінетику кандесартану порівнювали у пацієнтів з легким та середнім ступенями печінкової недостатності та здорових добровольців при прийомі одноразової дози 16 мг Кандесару. У пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (ступінь А за класифікацією Чайлд-П'ю) спостерігалася підвищення показника AUC кандесартану на 23 % та на 145 % – у пацієнтів з середнім ступенем тяжкості (ступінь В за класифікацією Чайлд-П'ю). Підвищення $C_{\max}$ кандесартану становило 56 % у пацієнтів з легким ступенем та 73 % – у пацієнтів з тяжким ступенем печінкової недостатності. Фармакокінетика кандесартану у пацієнтів з тяжким ступенем печінкової недостатності не вивчалася.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 4 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі, не вкриті оболонкою таблетки з тисненням «4» з одного боку;

таблетки по 8 мг: рожевого кольору, круглі, двоопуклі, не вкриті оболонкою таблетки з тисненням «8» з одного боку;

таблетки по 16 мг: рожевого кольору, круглі, двоопуклі, не вкриті оболонкою таблетки з тисненням «16» з одного боку.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

«Ранбаксі Лабораторіс Лімітед».

Місцезнаходження.

Індастріал Ареа – 3, Девас – 455001, Індія.

Industrial Area – 3, Dewas – 455001, India.