

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кандесартан ФТ, 8 мг, таблетки.

Кандесартан ФТ, 16 мг, таблетки.

Кандесартан ФТ, 32 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кандесартан.

Кандесартан ФТ, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8,0 мг кандесартана (в виде кандесартана цилексетила).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Кандесартан ФТ, 16 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 16,0 мг кандесартана (в виде кандесартана цилексетила).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Кандесартан ФТ, 32 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 32,0 мг кандесартана (в виде кандесартана цилексетила).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Кандесартан ФТ, 8 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки, розового цвета, с риской на одной стороне. Допускается наличие мраморности и вкраплений. На поверхности допускается наличие мраморности более интенсивной окраски. Таблетку можно разделить на равные дозы.

Кандесартан ФТ, 16 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки, розового цвета, с риской на одной стороне. Допускается наличие мраморности и вкраплений. На поверхности допускается наличие мраморности более интенсивной окраски. Таблетку можно разделить на равные дозы.

Кандесартан ФТ, 32 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки, розового цвета, с риской на одной стороне. Допускается наличие мраморности и вкраплений. На поверхности допускается наличие мраморности более интенсивной окраски. Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кандесартан ФТ показан для:

- лечения эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых;
- лечения артериальной гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет;
- лечения взрослых пациентов с сердечной недостаточностью и нарушением систолической функции левого желудочка (с фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$):
 - при непереносимости лекарственных препаратов из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ);
 - в качестве дополнительной терапии к лечению лекарственными препаратами из группы иАПФ у пациентов с симптомами сердечной недостаточности, несмотря на проведение оптимальной терапии, в случае непереносимости антагонистов минералокортикоидных рецепторов (см. также разделы 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Артериальная гипертензия

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендованная начальная доза и стандартная поддерживающая доза кандесартана цилексетила – 8 мг 1 раз в сутки. Большая часть антигипертензивного эффекта, который способен оказать препарат, достигается в течение 4 недель от начала лечения.

У пациентов, у которых не удастся достичь адекватного контроля над артериальным давлением, доза может быть увеличена до 16 мг 1 раз в сутки или до 32 мг 1 раз в сутки (32 мг – максимальная суточная доза). Терапию необходимо корректировать в соответствии с реакцией артериального давления (АД).

Кандесартан ФТ может назначаться совместно с другими антигипертензивными препаратами (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5). Показано, что гидрохлортиазид при комбинированном применении с кандесартаном цилексетилом вызывает дополнительное снижение АД.

Дети и подростки

Дети и подростки от 6 до 18 лет

Рекомендуемая начальная доза – 4 мг один раз в сутки.

- Для детей и подростков с массой тела <50 кг: если адекватный контроль над артериальной гипертензией не достигнут, доза может быть увеличена максимально до 8 мг 1 раз в сутки (8 мг – максимальная суточная доза для данной группы пациентов).
- Для детей и подростков с массой тела ≥ 50 кг: если адекватный контроль над артериальной гипертензией не достигнут, доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз в сутки, затем, при необходимости, до 16 мг 1 раз в сутки.

Применение кандесартана цилексетила в дозе более 32 мг в детской популяции не было изучено.

Для детей с возможным уменьшенным объемом циркулирующей крови (например, пациенты, принимающие диуретики, в частности те, у которых нарушена функция почек)

лечение кандесартана цилексетилом следует начинать под тщательным наблюдением врача. В начале лечения возможно, следует назначить меньшую дозу, чем рекомендуемые выше (см. раздел 4.4).

Применение кандесартана цилексетила у детей со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² не изучено (см. раздел 4.4).

Дети негроидной расы

Антигипертензивный эффект выражен в меньшей степени, чем у детей других рас (см. раздел 5.1).

Дети младше 6 лет

Эффективность и безопасность кандесартана цилексетила у детей в возрасте младше 6 лет не изучена. Доступные в настоящий момент данные изложены в разделе 5.1, однако какие-либо рекомендации по дозированию кандесартана цилексетила у детей данной возрастной группы не могут быть даны.

Применение кандесартана цилексетила у детей до 6 лет противопоказано (см. раздел 4.3).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция начальной дозы не требуется у пациентов пожилого возраста.

Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

У пациентов с гиповолемией, у которых существует риск артериальной гипотензии, следует рассматривать начальную дозу в 4 мг (см. раздел 4.4).

Почечная недостаточность

Начальная доза кандесартана цилексетила для пациентов с нарушением функции почек, в том числе для пациентов, находящихся на гемодиализе, составляет 4 мг. Доза должна корректироваться в зависимости от ответа на лечение. Ограничен опыт применения кандесартана цилексетила у пациентов с очень тяжелым нарушением функции почек и с нарушением функции почек в терминальной стадии (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) (см. раздел 4.4).

Печеночная недостаточность

Начальная доза кандесартана цилексетила 4 мг рекомендуется для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени. В зависимости от ответа на лечение доза должна корректироваться. Применение лекарственного препарата Кандесартан ФТ у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и/или холестазом противопоказано (см. разделы 4.3 и 5.2).

Применение у пациентов негроидной расы

Антигипертензивный эффект кандесартана цилексетила у пациентов негроидной расы менее выражен, чем у пациентов других рас. Поэтому у данной категории пациентов для достижения оптимального контроля над артериальным давлением, возможно, чаще понадобится увеличение дозы кандесартана цилексетила и назначение сопутствующей терапии (см. раздел 5.1).

Сердечная недостаточность

Режим дозирования

Обычная рекомендуемая начальная доза при сердечной недостаточности составляет 4 мг один раз в сутки. Повышение дозы при необходимости до целевой дозы 32 мг один раз в

сутки (максимальная суточная доза) или до наивысшей переносимой дозы, необходимо проводить путем удвоения текущей дозы не чаще чем раз в 2 недели (см. раздел 4.4).

Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью должна включать оценку почечной функции, в том числе уровень сывороточного креатинина и калия. Кандесартан ФТ может применяться в комбинации с другими лекарственными препаратами для терапии сердечной недостаточности, включая иАПФ, бета-блокаторы, диуретики и препараты наперстянки (дигиталиса), а также с комбинациями данных лекарственных препаратов. Кандесартан ФТ может применяться совместно с лекарственными препаратами из группы иАПФ у пациентов с проявляющейся симптомами сердечной недостаточностью, несмотря на проведение оптимальной стандартной терапии, при непереносимости антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Применение тройной комбинации лекарственных препаратов из группы иАПФ, калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон) и кандесартана цилексетила не рекомендовано и должно рассматриваться только после тщательной оценки потенциальной пользы и рисков (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Особые группы пациентов

Нет необходимости в корректировке начальной дозы у пожилых пациентов, у пациентов с гиповолемией, у пациентов с нарушением почечной функции или у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью.

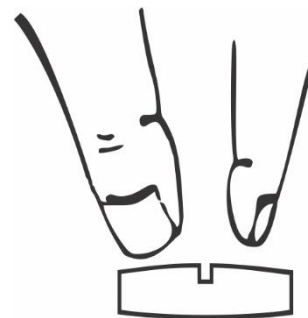
Дети и подростки

Эффективность и безопасность кандесартана цилексетила в лечении сердечной недостаточности у детей и подростков (возраст младше 18 лет) не установлена. Нет доступных данных.

Способ применения

Для применения внутрь. Лекарственный препарат Кандесартан ФТ необходимо принимать один раз в сутки независимо от приема пищи (прием пищи не влияет на биодоступность кандесартана).

Следует проглатывать таблетку, запивая ее небольшим количеством воды. По возможности, следует принимать таблетки в одно и то же время каждый день. Таблетки Кандесартан ФТ 8 мг, 16 мг и 32 мг могут быть разделены на 2 равные дозы, как показано на рисунке. При этом таблетку следует положить риской вверх на горизонтальную поверхность и надавить большим и указательным пальцами одной кисти на каждую из половин таблетки так, чтобы разлом мог пройти по риске. Обычно такой способ позволяет разделить таблетку по риске.



4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к кандесартана цилексетила или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4. и 4.6).
- нарушение функции печени тяжелой степени и/или холестаз.
- дети в возрасте младше 6 лет (см. раздел 5.3).
- сопутствующее применение кандесартана цилексетила и лекарственных препаратов, содержащих алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Показано, что совместное применение лекарственных препаратов из групп иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) или алискирена увеличивает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и снижения функций почек (в том числе может привести к развитию острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем совместного назначения иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5 и 5.1).

При абсолютных показаниях терапия посредством двойной блокады РААС должна проводиться под наблюдением специалиста и с тщательным мониторингом функции почек, электролитного баланса и артериального давления. БРА II и иАПФ не должны одновременно назначаться пациентам с диабетической нефропатией.

Одновременное применение с иАПФ у пациентов с сердечной недостаточностью

При совместном применении кандесартана цилексетила и иАПФ может повышаться риск развития нежелательных реакций, особенно таких как гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности (см. раздел 4.8). Тройная комбинация, включающая иАПФ, антагонист минералокортикоидных рецепторов и кандесартана цилексетил, также не рекомендуется.

При применении указанных комбинаций необходимы наблюдение специалиста и тщательный мониторинг функции почек, электролитного баланса и артериального давления. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и иАПФ не должны одновременно назначаться пациентам с диабетической нефропатией.

Нарушение функции почек

Так же, как и при применении других лекарственных препаратов, которые подавляют РААС, у пациентов с соответствующей предрасположенностью функция почек может изменяться при приеме кандесартана цилексетила.

При применении кандесартана цилексетила у пациентов с артериальной гипертензией с нарушением функции почек рекомендуется проводить периодический мониторинг уровней калия и креатинина в сыворотке крови. Опыт применения кандесартана цилексетила у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или с нарушением функции почек в терминальной стадии (клиренс креатинина <15 мл/мин) ограничен. У таких пациентов Кандесартан ФТ должен применяться с осторожностью, титрование дозы должно происходить под тщательным мониторингом артериального давления.

Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью должна включать периодический мониторинг функции почек, особенно у пожилых пациентов в возрасте ≥ 75 лет и у пациентов с нарушенной функцией почек. Во время титрования дозы лекарственного препарата рекомендовано также проводить контроль уровней сывороточного креатинина и калия. В клинические испытания не включались пациенты с сердечной недостаточностью, которые имели уровень креатинина в сыворотке крови >265 мкмоль/л (> 3 мг/дл).

Применение у детей с нарушенной функцией почек

Применение кандесартана цилексетила у детей с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² не изучалось (см. раздел 4.2).

Гемодиализ

Во время проведения диализа артериальное давление может быть более чувствительно к блокаде АТ₁-рецепторов в результате уменьшения объема плазмы и активации РААС.

Поэтому титровать дозу кандесартана цилексетила необходимо осторожно с тщательным мониторингом артериального давления у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Стеноз почечной артерии

Лекарственные препараты, которые оказывают влияние на РААС, включая блокаторы рецепторов ангиотензина II, могут увеличивать содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с билатеральным стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки.

Трансплантация почек

Опыт применения кандесартана цилексетила у пациентов, которые недавно перенесли трансплантацию почки, отсутствует.

Гипотензия

Гипотензия может возникнуть у пациентов с сердечной недостаточностью во время лечения лекарственными препаратами, содержащими кандесартана цилексетил. Также такой риск существует у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, например, при приеме высоких доз диуретиков. В начале терапии кандесартана цилексетилом должна соблюдаться осторожность и должна быть предпринята попытка устранить гиповолемию.

У детей с возможным уменьшением объема циркулирующей крови (например, при терапии диуретиками, особенно у детей с нарушенной функцией почек) лечение кандесартана цилексетилом должно начинаться с наименьшей начальной дозы под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.2).

Анестезия и хирургические вмешательства

Гипотензия может возникнуть во время проведения анестезии и хирургического вмешательства у пациентов, которые получают лечение лекарственными препаратами из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II вследствие блокады РААС. В очень редких случаях гипотензия может быть настолько тяжелой, что может потребоваться внутривенное введение жидкостей или сосудосуживающих препаратов.

Стеноз аорты и митрального клапана (обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия)

Как и при применении других лекарственных препаратов с вазодилатирующим эффектом, требуется соблюдать особую осторожность у пациентов с гемодинамически значимым стенозом аорты, митрального клапана или с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией при применении кандесартана цилексетила.

Первичный гиперальдостеронизм

В целом, пациенты с первичным гиперальдостеронизмом не реагируют на терапию антигипертензивными лекарственными препаратами, действие которых опосредовано угнетением РААС. Применение кандесартана цилексетила у данной группы пациентов не рекомендуется.

Гиперкалиемия

При лечении пациентов с артериальной гипертензией одновременное применение кандесартана цилексетила с калийсберегающими диуретиками, калиевыми добавками, калийсодержащими заменителями соли, лекарственными препаратами, содержащими калий, или другими лекарственными препаратами, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм и триметопримсодержащие препараты), может привести к увеличению уровня калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5). Следует должным образом проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

При применении кандесартана цилексетила у пациентов с сердечной недостаточностью может возникнуть гиперкалиемия. Рекомендуется проводить периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Не следует применять тройную комбинацию, состоящую из иАПФ, калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона) и кандесартана цилексетила. Такое сочетание лекарственных препаратов возможно только лишь при тщательной оценке потенциальной пользы и рисков.

Общие указания

У пациентов, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят, главным образом, от активности РААС (например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), лечение другими лекарственными препаратами, которые оказывают влияние на РААС, сопровождалось развитием гипотензии, азотемии, олигурии или, в редких случаях, острой почечной недостаточности. Возможность развития подобных эффектов не исключена при терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II.

При лечении любыми антигипертензивными лекарственными препаратами чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемическими цереброваскулярными заболеваниями может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Антигипертензивный эффект кандесартана цилексетила может усиливаться при сопутствующем применении лекарственных препаратов с антигипертензивным действием, независимо от показаний, по которым они были назначены.

Беременность

Во время беременности не следует начинать лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II. Пациенткам, планирующим беременность, необходимо назначить альтернативное антигипертензивное лечение с доказанным профилем безопасности при их использовании во время беременности, за исключением случаев, когда продолжение применения антагонистов рецепторов ангиотензина II считается абсолютно необходимым.

При выявлении беременности лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II необходимо немедленно прекратить и, если это необходимо, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

У пациенток с детородным потенциалом регулярно должна оцениваться возможность наступления беременности. Для предотвращения риска неблагоприятного воздействия кандесартана цилексетила во время беременности необходимо предоставить пациентке соответствующую информацию и предпринимать другие возможные меры по предотвращению применения кандесартана цилексетила в период беременности (см. разделы 4.3 и 4.6).

Ангioneвротический отек кишечника

Были получены сообщения о развитии ангioneвротического отека кишечника у пациентов, принимающих блокаторы рецепторов ангиотензина II, включая кандесартан (см. раздел 4.8). У этих пациентов наблюдались боли в животе, тошнота, рвота и диарея. Симптомы разрешались после отмены антагонистов рецепторов ангиотензина II. Если диагностирован ангioneвротический отек кишечника, следует прекратить применение кандесартана и начать соответствующее наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Вспомогательные вещества

Препарат Кандесартан ФТ содержит лактозу моногидрат. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не было выявлено клинически значимых форм взаимодействия в исследованиях фармакокинетики кандесартана цилексетила с гидрохлортиазидом, варфарином, дигоксином, оральными контрацептивами (например, этинилэстрадиол/левоноргестрел), глибенкламидом, нифедипином и эналаприлом.

Сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок, калийсодержащих заменителей соли, лекарственных препаратов, содержащих калий, или других лекарственных препаратов (гепарин, триметоприм, триметопримсодержащие препараты и др.) может увеличивать уровень калия в сыворотке крови. В таких случаях необходимо должным образом мониторировать уровень калия (см. раздел 4.4).

Сообщалось об обратимом увеличении уровня лития в сыворотке крови при одновременном применении иАПФ с лекарственными препаратами на основе лития. Подобный эффект может возникнуть и в случае приема лекарственных препаратов, относящихся к группе БРА II. Совместное применение кандесартана цилексетила с литием не рекомендовано. В случае наличия абсолютных показаний к применению обоих лекарственных препаратов рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

При сопутствующем применении кандесартана цилексетила и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП, например, селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота (> 3 г/сутки) и неселективные НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта.

Как в случае с иАПФ, сопутствующее применению БРА II и НПВС может привести к увеличению риска ухудшения функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности, увеличению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с предшествующей сниженной функцией почек. Подобные комбинации лекарственных препаратов должны приниматься с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. После начала сопутствующей терапии пациенты должны получать достаточное количество жидкости, а также следует учитывать необходимость мониторинга функции почек.

Данные клинических исследований показали, что блокада РААС на 2-х уровнях при сопутствующем применении иАПФ и БРА II или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с более высокой частотой возникновения нежелательных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (включая развитие острой почечной недостаточности) по сравнению с лечением ингибитором РААС из какой-либо одной группы (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Дети

Исследования по изучению лекарственных взаимодействий проводились только с участием взрослых добровольцев/пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Использование лекарственных препаратов, относящихся к группе БРА II, во время первого триместра беременности не рекомендуется (см. раздел 4.4). Применение БРА II во время II и III триместров беременности противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Данные эпидемиологических исследований не исключают небольшого увеличения риска тератогенности при экспозиции иАПФ в I триместре беременности, хотя и не позволяют сделать окончательный вывод.

Контролируемые эпидемиологические данные относительно риска тератогенности при применении БРА II отсутствуют, поэтому подобные риски могут существовать и для данного класса лекарственных препаратов. Пациенток, которые планируют беременность, необходимо перевести на альтернативную антигипертензивную терапию, с установленным профилем безопасности при применении во время беременности, за исключением случаев, когда терапия с применением БРА II крайне необходима.

При установлении беременности лечение БРА II должно быть немедленно прекращено и, при необходимости, начато альтернативное лечение.

Воздействие БРА II во время II и III триместров беременности способно вызывать токсические эффекты у плода (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка окостенения черепа) и токсичность в неонатальном периоде (почечная недостаточность, гипотония, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае, если существовала необходимость и состоялся прием БРА II со второго триместра беременности, рекомендуется проведение ультразвукового исследования почек и костей черепа.

Новорожденные, чьи матери принимали БРА II, должны находиться под пристальным наблюдением для предотвращения возможного развития артериальной гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Лактация

Доступная информация касательно применения кандесартана цилексетила в период лактации отсутствует, поэтому препарат Кандесартан ФТ не рекомендован к применению во время кормления грудью. При необходимости предпочтительнее использовать альтернативные антигипертензивные лекарственные препараты с установленным профилем безопасности при применении в период грудного вскармливания новорожденных, в том числе недоношенных детей.

Фертильность

В исследованиях на животных не было выявлено отрицательного влияния кандесартана цилексетила на репродуктивные органы и фертильность животных. Исследования влияния кандесартана цилексетила на фертильность у людей не проводились.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние кандесартана цилексетила на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами не изучалось. Необходимо учитывать возможность возникновения головокружения или слабости на фоне терапии кандесартана цилексетилом.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В целом, кандесартана цилексетил имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится пациентами. Общий профиль безопасности при применении кандесартана цилексетила у детей значительно не отличается от профиля безопасности у взрослых.

Респираторные инфекции, головокружение/вертиго и головная боль – наиболее часто сообщаемые нежелательные реакции во время терапии артериальной гипертензии кандесартана цилексетилом.

Гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек – часто возникающие нежелательные реакции на фоне приема кандесартана цилексетила по поводу сердечной недостаточности. Рекомендован периодический мониторинг уровней креатинина и калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Кандесартана цилексетил не оказывает клинически значимого влияния на стандартные лабораторные показатели. Применение ингибиторов РААС приводит к небольшому увеличению гемоглобина. Однако, проводить периодический мониторинг стандартных лабораторных показателей нет необходимости.

В таблице 1 представлены нежелательные реакции, возникавшие во время проведения клинических исследований и в постмаркетинговом периоде при применении кандесартана цилексетила по поводу артериальной гипертензии.

В таблице 2 представлены нежелательные реакции, которые возникали во время проведения клинических исследований и в постмаркетинговом периоде при применении кандесартана цилексетила по поводу сердечной недостаточности.

Частота возникновения нежелательных реакций при терапии артериальной гипертензии и сердечной недостаточности оценивается по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении кандесартана цилексетила у пациентов с артериальной гипертензией.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Респираторные инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз
Нарушения метаболизма и питания	Очень редко	Гиперкалиемия, гипонатриемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение/вертиго, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень редко	Кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень редко	Тошнота, ангионевротический отек кишечника
	Частота неизвестна	Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Увеличение уровней ферментов печени, нарушение функции печени или гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень редко	Отек Квинке, сыпь, крапивница, зуд
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Очень редко	Боль в спине, артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у пациентов

		с предрасположенностью
--	--	------------------------

Таблица 2. Нежелательные реакции при применении кандесартана цилексетила у пациентов с сердечной недостаточностью.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперкалиемия
	Очень редко	Гипонатриемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень редко	Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень редко	Кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень редко	Тошнота, ангионевротический отек кишечника
	Частота неизвестна	Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Увеличение уровней ферментов печени, нарушение функции печени или гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень редко	Отек Квинке, сыпь, крапивница, зуд
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Очень редко	Боль в спине, артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у пациентов с предрасположенностью

Описание отдельных нежелательных реакций

Необходимо проинформировать пациента, что в очень редких случаях при применении кандесартана цилексетила могут возникнуть такие реакции, как отек Квинке, при которых пациенту необходимо прекратить прием лекарственного препарата и сразу же обратиться за медицинской помощью. Необходимо проинформировать пациента о симптомах данной реакции и необходимости быть настороженными в отношении их развития.

Дети и подростки

Безопасность кандесартана цилексетила была установлена у 255 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет с артериальной гипертензией в исследовании эффективности кандесартана цилексетила длительностью 4 недели и в открытом исследовании длительностью 1 год (см. раздел 5.1). Практически во всех системно-органных классах частота встречаемости нежелательных реакций при применении кандесартана цилексетила у детей колеблется в диапазоне от «нечасто» до «часто».

Хотя нежелательные реакции, возникающие у детей, схожи по происхождению и тяжести с нежелательными реакциями у взрослых, частота их значительно выше, в частности:

- Головная боль, головокружение, инфекции верхних дыхательных путей: «очень часто» (более чем у 1 человека из 10) у детей и «часто» (не более чем у 1 человека из 10) - у взрослых.
- Кашель: «очень часто» (более чем у 1 человека из 10) - у детей, «очень редко» (не более чем у 1 человека из 10000) - у взрослых.
- Сыпь: «часто» (не более чем у 1 человека из 10) - у детей, «очень редко» (не более чем у 1 человека из 10000) - у взрослых.
- Гиперкалиемиия, гипонатриемия и нарушение функции печени: «нечасто» (не более чем у 1 человека из 100) - у детей, «очень редко» (не более чем у 1 человека из 10000) - у взрослых.
- Синусовая аритмия, назофарингит, лихорадка: «часто» (не более чем у 1 человека из 10); боль в ротоглотке: «очень часто» (более чем у 1 человека из 10) - у детей. Не было сообщений о подобных нежелательных реакциях у взрослых. Вместе с этим, данные реакции носят временный характер и широко распространены у детей.

В целом, профиль безопасности кандесартана цилексетила у детей не отличается значительно от профиля безопасности у взрослых.

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях

Терапия артериальной гипертензии

В контролируемых клинических исследованиях при терапии артериальной гипертензии возникшие нежелательные реакции были транзиторные и имели легкую степень тяжести. Общая частота нежелательных реакций не зависела от возраста пациента и принимаемой дозы. Частота исключения из исследований по причине развития нежелательных реакций была приблизительно одинакова в группах кандесартана цилексетила (3,1%) и плацебо (3,2%).

В обобщенном анализе данных, полученных в клинических исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией, нежелательные реакции, которые возникали на фоне применения кандесартана цилексетила, по крайней мере, были на 1% выше, чем в группе плацебо. Наиболее частые нежелательные реакции, о которых сообщалось, были головокружение/вертиго, головная боль и респираторные инфекции.

Терапия сердечной недостаточности

Профиль нежелательных реакций при применении кандесартана цилексетила у пациентов с сердечной недостаточностью находится в соответствии с фармакологией кандесартана цилексетила и состоянием здоровья пациентов. В клинической программе CHARM проводилось сравнение кандесартана цилексетила в дозе 32 мг (n = 3803) и плацебо (n = 3796). 21,0% пациентов из группы кандесартана цилексетила и 16,1% пациентов из группы плацебо было исключено из программы в связи с возникновением нежелательных реакций. Наиболее частыми нежелательными реакциями оказались гиперкалиемиия, гипотензия и почечная недостаточность. Данные реакции наиболее часто возникали у пациентов в возрасте старше 70 лет, с диабетом или у субъектов, которые принимали другие лекарственные препараты, которые оказывают влияние на РААС, в частности иАПФ или спиронолактон.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через

национальную систему сообщения о нежелательных реакциях
Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037 г. Минск, Товарищеский пер., 2а.

Тел.: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

С учетом фармакологических свойств кандесартана цилексетила можно предположить, что основными симптомами передозировки кандесартана цилексетила будут гипотензия, проявляющаяся симптомами, и головокружение. В отдельных случаях сообщалось о передозировке (прием внутрь до 672 мг кандесартана цилексетила), при этом выздоровление происходило без осложнений.

Лечение

При возникновении гипотензии при передозировке кандесартана цилексетила, должна быть начата симптоматическая терапия и осуществляться контроль показателей жизненно важных функций. Необходимо в первую очередь придать телу пациента положение лежа на спине с приподнятыми ногами. Если этого недостаточно, необходимо увеличить объем циркулирующей плазмы крови с помощью внутривенной инфузии изотонического раствора. Также могут быть применены лекарственные препараты с симпатомиметическим действием, в случае если перечисленные мероприятия не оказали должного эффекта. Кандесартана цилексетил не выводится с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Код АТХ: C09CA06.

Механизм действия

Ангиотензин II – основной вазоактивный гормон ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и играет роль в патофизиологии артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Также ангиотензин II играет роль в патогенезе гипертрофии и поражения органов-мишеней. Основные физиологические эффекты ангиотензина II, такие как вазоконстрикция, стимуляция секреции альдостерона, регуляция солевого и водного гомеостаза, стимуляция клеточного роста, опосредованы через воздействие на рецепторы (AT₁) к ангиотензину.

Фармакодинамические эффекты

Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Вещество быстро трансформируется в фармакологически активное вещество кандесартан путем эфирного гидролиза, который происходит во время его всасывания из просвета желудочно-кишечного

тракта. Кандесартан относится к блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА II), селективным к AT₁-рецепторам, с которыми вещество тесно связывается и медленно диссоциирует из связей. Кандесартан не оказывает стимулирующий эффект на рецепторы.

Кандесартан не ингибирует ангиотензин-превращающий фермент, который трансформирует ангиотензин I в ангиотензин II и расщепляет брадикинин. Влияние на АПФ и потенцирование брадикинина и вещества Р у кандесартана отсутствует. В контролируемых клинических исследованиях, в которых сравнивалось действие кандесартана и иАПФ, число случаев возникновения кашля было меньше у пациентов, принимавших кандесартана цилексетил. Кандесартан не связывает и не блокирует рецепторы к другим гормонам или ионным каналам, которые играют важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Блокирующее действие по отношению к AT₁-рецепторам ангиотензина II приводит к дозозависимому повышению уровней ренина в плазме крови, уровней ангиотензина I и ангиотензина II, а также к снижению концентрации альдостерона в плазме крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

При терапии артериальной гипертензии, кандесартана цилексетил вызывает дозозависимое и длительное снижение артериального давления. Антигипертензивное действие происходит благодаря уменьшению общего периферического сопротивления без рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений. При применении кандесартана цилексетила не возникает серьезной или выраженной артериальной гипотензии после приема первой дозы, а также не наблюдается «эффекта рикошета» после его отмены.

После приема однократной дозы кандесартана цилексетила начало антигипертензивного эффекта обычно наступает в течение 2 часов. При постоянном применении лекарственного препарата большая часть антигипертензивного эффекта наблюдается в течение 4 недель и сохраняется на протяжении всего периода лечения. Согласно проведенному мета-анализу, при увеличении дозы с 16 мг 1 раз в сутки до 32 мг 1 раз в сутки суммирующий антигипертензивный эффект оказался мал. Учитывая внутрииндивидуальную вариабельность, у некоторых пациентов может наблюдаться более выраженный ответ, чем в популяции в среднем. Применение кандесартана цилексетила один раз в сутки обеспечивает эффективное и мягкое снижение артериального давления спустя 24 часа с минимальной разницей между максимальными и минимальными эффектами в интервале дозирования. Антигипертензивный эффект и переносимость при применении кандесартана цилексетила и лозартана сравнивались в 2-х рандомизированных с двойным ослеплением исследованиях с участием 1268 пациентов с артериальной гипертензией легкой и средней степеней тяжести. Минимальное снижение артериального давления составило 13,1/10,5 мм рт. ст. (САД/ДАД, соответственно) при приеме кандесартана цилексетила в дозе 32 мг 1 раз в сутки и 10,0/8,7 мм рт. ст. при приеме калия лозартана в дозе 100 мг 1 раз в сутки (разница в снижении давления 3,1/1,8 мм рт. ст., $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

При совместном приеме кандесартана цилексетила с гидрохлортиазидом, эффект снижения артериального давления суммировался. Усиление антигипертензивного эффекта также наблюдалось при совместном применении кандесартана цилексетила с амлодипином и фелодипином.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в том числе и кандесартана цилексетил, оказывают менее выраженный антигипертензивный эффект у пациентов негроидной расы, особенностью которых является низкий уровень ренина в крови по сравнению с пациентами других рас. Данный факт был доказан в открытом клиническом исследовании, в котором принимали участие 5156 пациентов с диастолической артериальной гипертензией, в результате которого установлено, что уменьшение артериального давления

было менее интенсивным у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами других рас (14,4/10,3 мм рт. ст. против 19,0/12,7 мм рт. ст., $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Кандесартана цилексетил усиливает почечный кровоток и не влияет на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), либо увеличивает СКФ при одновременном снижении почечного сосудистого сопротивления и фильтрационной фракции. В клиническом исследовании длительностью 3 месяца, в котором принимали участие пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией, антигипертензивное лечение кандесартана цилексетилом уменьшало уровень микроальбуминурии (соотношение альбумин/креатинин, в среднем 30%, 95%-ный доверительный интервал 15-42%). В настоящее время нет данных о влиянии кандесартана цилексетила на прогрессирование диабетической нефропатии.

В рандомизированном клиническом исследовании с участием 4937 пожилых пациентов (70-89 лет, 21% из них - в возрасте 80 лет и старше) с артериальной гипертензией легкой и средней степени тяжести, которая длилась в среднем в течение последних 3,7 лет, оценивалось влияние кандесартана цилексетила в дозах 8-16 мг (средняя доза 12 мг) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при приеме 1 раз в сутки. Пациенты принимали кандесартана цилексетил или плацебо совместно с другими антигипертензивными лекарственными препаратами, которые вводились в схему лечения по мере необходимости. Артериальное давление уменьшилось с 166/90 до 145/80 мм рт. ст. в группе кандесартана цилексетила и с 167/90 до 149/82 мм рт. ст. в группе контроля. Не было выявлено статистически значимой разницы в первичных конечных точках, больших кардиоваскулярных событиях (сердечно-сосудистая смертность, а также инсульт и инфаркт миокарда без смертельных исходов). В группе кандесартана цилексетила наблюдалось 26,7 сердечно-сосудистых событий на 1000 человеко-лет и в группе контроля – 30,0 на 1000, соответственно.

В двух больших рандомизированных исследованиях (ONTARGET и VA NEPHRON-D) было исследовано применение комбинации иАПФ и БРА II:

- В исследовании ONTARGET принимали участие пациенты с кардиоваскулярными или цереброваскулярными заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, осложненным поражением органов-мишеней.
- В исследовании VA NEPHRON-D принимали участие пациенты с сахарным диабетом и диабетической нефропатией.

Результаты этих исследований не показали значительного преимущества использования комбинации лекарственных препаратов из разных групп, относящихся к ингибиторам РААС в отношении состояния почек и/или сердечно-сосудистых исходов. Однако, применение данной комбинации приводило к увеличению риска гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая схожие фармакодинамические свойства, данные результаты также соответствуют для других иАПФ и БРА II.

Таким образом, не допускается совместное применение лекарственных препаратов иАПФ и БРА II у пациентов с диабетической нефропатией.

В исследовании ALTITUDE оценивались преимущества при добавлении алискирена к стандартной терапии иАПФ или БРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было завершено досрочно в связи с увеличением риска нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смертность и частота возникновения инсультов в группе алискирена была значительно выше, чем в группе плацебо. Также другие серьезные нежелательные реакции, такие как гиперкалиемия, гипотензия и нарушение почечной функции, возникали значительно чаще в группе алискирена по сравнению с плацебо.

Дети

Антигипертензивный эффект кандесартана цилексетила оценивался у детей с артериальной гипертензией в возрасте от 1 до <6 лет и с 6 до <17 лет в 2-х рандомизированных, мультицентровых, с двойным ослеплением, с градацией по дозам кандесартана цилексетила, в течение 4 недель:

- 93 ребенка с артериальной гипертензией в возрасте от 1 до 6 лет были рандомизированы в зависимости от доз. Дети принимали кандесартана цилексетил в форме суспензии в дозах 0,05 мг/кг, 0,20 мг/кг и 0,40 мг/кг 1 раз в день. САД и ДАД уменьшались в зависимости от дозы от 6,0/5,2 до 12,0/11,1 мм рт. ст. от исходного уровня. Однако, учитывая тот факт, что в исследовании не было группы плацебо, истинные колебания значений артериального давления остаются неустановленными, что затрудняет окончательную оценку соотношения «польза-риск» в данной возрастной группе.
- 240 детей в возрасте от 6 до <17 лет были рандомизированы на группы плацебо, низкой, средней и высокой доз кандесартана цилексетила в соотношении 1:2:2:2. Для детей с массой тела <50 кг, дозы кандесартана цилексетила были 2, 8 или 16 мг 1 раз в сутки. У детей с массой тела >50 кг дозы кандесартана цилексетила были 4, 16 или 32 мг 1 раз в сутки. По результатам объединенной оценки САД снизилось на 10,2 мм рт. ст., ДАД – на 6,6 мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями. Несмотря на значительный эффект от приема плацебо, каждая из доз кандесартана цилексетила (также, как и объединенный результат при приеме всех доз) были значительно выше, чем плацебо. Максимальный ответ в уменьшении артериального давления у детей с массой тела ниже и выше 50 кг был достигнут при приеме доз 8 мг и 16 мг. Из всех детей, принимавших участие в исследовании, 47% относились к негроидной расе и 29% были женского пола. Средний возраст был 12,9 +/- 2,6 лет.

У детей в возрасте от 6 до <17 лет наблюдалось снижение антигипертензивного эффекта у детей, относящихся к негроидной расе по сравнению с детьми других рас.

Сердечная недостаточность

Лечение кандесартана цилексетилом уменьшало смертность, уменьшало частоту госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности и улучшало симптомы у пациентов с нарушением систолической функции левого желудочка, что было установлено в CHARМ программе.

Данная программа была плацебо-контролируемой, с двойным ослеплением с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью с функциональным классом по NYHA от II до IV. Программа состояла из 3 исследований:

- В первом исследовании (CHARM-Alternative) принимали участие пациенты (n=2028) с сердечной недостаточностью, у которых фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$. Лечение данных пациентов не включала иАПФ, в связи с их непереносимостью (в основном из-за кашля).
- Во втором исследовании (CHARM-Added) принимали участие пациенты (n=2548) с сердечной недостаточностью, у которых ФВЛЖ $\leq 40\%$. Данные пациенты получали лечение иАПФ.
- В третьем исследовании (CHARM-Preserved) принимали участие пациенты (n=3023) с сердечной недостаточностью с ФВЛЖ $>40\%$.

Пациенты были рандомизированы на группы, в которых получали либо кандесартана цилексетил (доза титровалась от 4 мг 1 раз в сутки или 8 мг 1 раз в сутки до 32 мг 1 раз в сутки или до максимально переносимой дозы; средняя доза оказалась 24 мг), либо плацебо с

последующим наблюдением в течение около 37,7 месяцев. После 6 месяцев лечения 63% пациентов, которые все еще продолжали принимать кандесартана цилексетил (89%), достигли целевой дозы в 32 мг.

В CHARM-Alternative исследовании комбинированная конечная точка (кардиоваскулярная смертность, первая госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности) была значительно уменьшена в группах кандесартана цилексетила по сравнению с группами плацебо. Абсолютная разница в 7% относительно возникновения событий, относящихся к комбинированной конечной точке, была определена в группе кандесартана цилексетила (33%) и в группе плацебо (40%). У 14 пациентов возникла необходимость в дополнительном лечении во время проведения исследования: с целью предупредить смертельный исход у 1 пациента и у остальных провести терапию в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности. Абсолютная разница в 6% относительно возникновения событий, относящихся к комбинированной конечной точке, была определена в группе кандесартана цилексетила (36,6%) и в группе плацебо (42,7%). Оба компонента (смертность и госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности) комбинированной конечной точки внесли вклад в отношении доказательств эффективности кандесартана цилексетила по сравнению с группой плацебо. Кроме того, терапия кандесартана цилексетилом приводила к улучшению функционального класса по классификации NYHA.

Во CHARM-Added исследовании, комбинированная конечная точка состояла из кардиоваскулярной смертности или первой госпитализации по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности. Терапия кандесартана цилексетилом приводила к значительному уменьшению данных событий по сравнению с плацебо. Абсолютная разница в 4,4% относительно возникновения событий, относящихся к комбинированной конечной точке, была определена в группе кандесартана цилексетила (37,9%) и в группе плацебо (42,3%). У 23 пациентов возникла необходимость в дополнительном лечении во время проведения исследования: с целью предупредить смертельный исход у 1 пациента и у остальных провести терапию в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности. Комбинированная конечная точка, состоявшая из смертности по любым причинам или первой госпитализации по причине ухудшения течения сердечной недостаточности, также была меньше в группе кандесартана цилексетила по сравнению с плацебо. Абсолютная разница в 3,9% относительно возникновения событий, относящихся к комбинированной конечной точке, была определена в группе кандесартана цилексетила (42,2%) и в группе плацебо (46,1%). Оба компонента (смертность и госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности) комбинированной конечной точки внесли вклад в отношении доказательств эффективности кандесартана цилексетила по сравнению с группой плацебо. Также терапия кандесартана цилексетилом приводила к улучшению функционального класса по классификации NYHA.

В CHARM-Preserved исследовании не было выявлено статистически значимой разницы в уменьшении смертности или первой госпитализации по причине ухудшения течения сердечной недостаточности.

Положительное влияние кандесартана цилексетила не зависело от возраста, пола и сопутствующей терапии. Кандесартана цилексетил был также эффективен у пациентов, принимавших одновременно иАПФ и β -блокаторы.

У пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной функцией левого желудочка ($\text{ФВЛЖ} \leq 40\%$), кандесартана цилексетил уменьшал системное сосудистое сопротивление и давление заклинивания в легочных капиллярах, активность ренина и концентрацию ангиотензина II в плазме крови, а также уменьшал уровни альдостерона.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

После перорального применения кандесартана цилексетила трансформируется в активное фармацевтическое вещество кандесартан. Абсолютная биодоступность кандесартана примерно 40% после перорального применения кандесартана цилексетила. Относительная биодоступность кандесартана в форме таблеток по сравнению с раствором для приема внутрь составляет около 34% с очень низкой вариабельностью. Оцененная абсолютная биодоступность таблеток составляет 14%. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) кандесартана достигается примерно спустя 3-4 часа после приема кандесартана цилексетила в форме таблеток. Концентрации кандесартана в сыворотке крови увеличиваются линейно в зависимости от дозы в пределах терапевтических доз. Не было выявлено различий в фармакокинетике в зависимости от пола. Прием пищи не изменял площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) кандесартана.

Кандесартан связывается с белками плазмы крови более чем на 99%. Объем распределения кандесартана составил 0,1 л/кг.

Биодоступность кандесартана не была изменена под воздействием пищи.

Биотрансформация и элиминация

Кандесартан в основном выводится неизменным с мочой и желчью (со стулом) и лишь незначительная его часть метаболизируется в печени с помощью изофермента CYP 2C9 системы цитохрома P450. Доступные исследования взаимодействия не выявили эффекта на CYP 2C9 и CYP 3A4. На основании данных *in vitro*, не ожидается взаимодействия *in vivo* с лекарственными препаратами, метаболизм которых зависит от системы цитохрома P450 (а именно изоферментов CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4). Период полувыведения кандесартана составляет приблизительно 9 часов. При приеме повторных доз не происходит кумуляции вещества.

Общий плазменный клиренс составляет 0,37 мл/мин/кг, почечный клиренс – около 0,19 мл/мин/кг. Почечное выведение кандесартана происходит посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. После приема внутрь меченного радиоактивным атомом ^{14}C кандесартана цилексетила, приблизительно 26% дозы в виде кандесартана и 7% в виде неактивного метаболита выводится с мочой, со стулом – приблизительно 56% от принятой дозы в виде кандесартана и 10% - в виде неактивного метаболита.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов в возрасте старше 65 лет $C_{\max}$ и AUC кандесартана увеличивается примерно на 50% и 80%, соответственно по сравнению с более молодыми пациентами. Однако, антигипертензивный эффект и случаи возникновения нежелательных реакций у пожилых и более молодых пациентов схожи.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени $C_{\max}$ и AUC кандесартана увеличивается во время приема повторных доз примерно на 50% и 80%, соответственно, но период полувыведения не изменяется по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Изменения показателей $C_{\max}$ и AUC у пациентов с острым нарушением функции почек были примерно 50% и 110%, соответственно, а период полувыведения удваивался у таких пациентов. Значение AUC кандесартана у пациентов, которые подверглись гемодиализу была схожа с таковым у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

В 2-х исследованиях, в которые были включены пациенты с нарушением функции печени легкой и умеренной степеней тяжести, наблюдалось увеличение значения AUC кандесартана на приблизительно 20% в одном исследовании и примерно на 80% в другом исследовании (см. раздел 4.2). Нет опыта применения кандесартана цилексетила у пациентов с острым нарушением функции печени.

Дети

Фармакокинетические параметры кандесартана оценивались у детей с артериальной гипертензией в возрасте от 1 до <6 лет и у детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до <17 лет в 2-х исследованиях фармакокинетики с применением однократной дозы.

10 детей в возрасте от 1 до <6 лет с массой тела от 10 до <25 кг получали однократную дозу кандесартана цилексетила в дозе 0,2 мг/кг в форме суспензии для перорального применения. У детей разных возрастов и с разной массой тела не было выявлено различий в значениях C_{max} и AUC. Данные о клиренсе кандесартана не оценивались, поэтому вероятность зависимости клиренса от массы тела и возраста в данной популяции неизвестна.

22 ребенка в возрасте от 6 до <17 лет получали однократную дозу кандесартана цилексетила в 16 мг в форме таблеток. Не было выявлено зависимости C_{max} и AUC от возраста. Вместе с этим C_{max} и AUC значительно зависели от массы тела. Данные о клиренсе кандесартана не оценивались, поэтому вероятность корреляции между клиренсом и массой тела и возрастом в данной популяции неизвестна.

Дети старше 6 лет подвергались воздействию аналогичному воздействию у взрослых, которые получали такую же дозу.

Фармакокинетика кандесартана не была изучена у детей младше 1 года.

5.3. Данные доклинической безопасности

Не было обнаружено доказательств системной токсичности или токсичности для органов-мишеней кандесартана при его воздействии в дозах, которые соответствуют терапевтическим. В доклинических исследованиях безопасности, которые проводились на мышах, крысах, собаках и обезьянах, кандесартана цилексетил оказывал влияние на почки и показатели красной крови при воздействии высших доз. Кандесартана цилексетил вызывал уменьшение параметров красной крови, таких как количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит. Эффекты в отношении почек (интерстициальный нефрит, расширение канальцев, базофильная инфильтрация канальцев, повышение концентраций мочевины и креатинина в плазме крови) имели вторичное происхождение вследствие возникновения гипотензии, которая приводила к нарушению почечной перфузии. Более того, кандесартана цилексетил индуцировал гиперплазию и гипертрофию клеток юкстагломерулярного аппарата. Данные изменения были вызваны фармакологическим действием кандесартана. Для доз кандесартана цилексетила, рекомендованных для терапевтического применения у человека, гиперплазия и гипертрофия клеток юкстагломерулярного аппарата не характерны.

В доклинических исследованиях на крысах неонатального и ювенильного возрастов с нормальным артериальным давлением кандесартана цилексетил вызывал уменьшение массы тела и массы сердца у животных. У взрослых крыс данные эффекты являлись следствием фармакологического действия кандесартана, воздействие наименьшей дозы у крыс в 10 мг/кг превышало в 12-78 раз воздействие кандесартана цилексетила (доза 0,2 мг/кг) у детей в возрасте от 1 до < 6 лет, и в 7-54 раза – воздействие кандесартана цилексетила (доза 16 мг) у детей от 6 до <17 лет. Так как в данных исследованиях не установлен уровень, при котором возникают какие-либо эффекты (NOEL), уровень безопасности в отношении воздействия на массу сердца и экстраполяция на применение кандесартана цилексетила в терапевтических дозах неизвестны.

Токсические эффекты в отношении плода при применении кандесартана цилексетила наблюдались на поздних сроках (см. раздел 4.6).

Данные стандартных исследований генотоксичности *in vitro* и *in vivo* выявили, что кандесартана цилексетил не обладает мутагенным или кластогенным действием при его применении в терапевтических дозах.

Не было выявлено доказательств канцерогенности кандесартана цилексетила.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система оказывает ключевую роль в развитии почек плодов (*in utero*). Подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к нарушению развития почек у очень молодых мышей. Введение лекарственных препаратов, которые оказывают прямое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему может нарушить нормальное развитие почек. Поэтому дети в возрасте младше 1 года не должны принимать кандесартана цилексетил (см. раздел 4.3).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кроскармеллоза натрия

Повидон (K30)

Макрогол 6000

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кукурузный крахмал

Железа оксид красный (E172)

Лактоза моногидрат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. Каждые 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

ООО «Фармтехнология», 220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22.

Телефон/факс: (017) 309 44 88.

E-mail: ft@ft.by

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ООО «Фармтехнология»

220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22

Телефон/факс: (017) 309 44 88

E-mail: ft@ft.by

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Кандесартан ФТ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <http://eec.eaeunion.org/>.