

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гипосарт, 8 мг, таблетки

Гипосарт, 16 мг, таблетки

Гипосарт, 32 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кандесартан.

Гипосарт, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 89,335 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Гипосарт, 16 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 16 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 81,14 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Гипосарт, 32 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 32 мг кандесартана цилексетила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 162,28 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Гипосарт, 8 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета, с риской. Допускается наличие «мраморности» и вкраплений.

Гипосарт, 16 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета, с риской. Допускается наличие «мраморности» и вкраплений.

Гипосарт, 32 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета, с риской. Допускается наличие «мраморности» и вкраплений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Гипосарт показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и нарушение систолической функции левого желудочка ($\text{ФВЛЖ} \leq 40\%$) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или при непереносимости ингибиторов АПФ (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Гипосарт составляет 8 мг один раз в сутки. Доза может быть увеличена до 16 мг один раз в сутки. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить артериальное давление (АД) после 4 недель приема препарата Гипосарт в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг один раз в сутки.

В случае, если терапия препаратом Гипосарт не приводит к снижению АД до оптимального уровня, рекомендуется добавить к терапии тиазидный диуретик.

Терапия должна корректироваться в соответствии с уровнем АД. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель от начала лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать начальную дозу препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–80 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза препарата составляет 4 мг (½ таблетки 8 мг). Дозу следует титровать в зависимости от терапевтического эффекта препарата.

Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) ограничен (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендуется начинать лечение с суточной дозы 4 мг (½ таблетки 8 мг) один раз в сутки. Возможно увеличение дозы при необходимости. Гипосарт противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом (см. раздел 4.3.).

Сопутствующая терапия

Применение препарата Гипосарт совместно с диуретиками тиазидного типа (например, гидрохлоротиазид) может усилить антигипертензивный эффект

препарата.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза препарата Гипосарт составляет 4 мг (½ таблетки 8 мг) один раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг один раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем её удвоения с интервалами не менее 2 недель (см. раздел 4.4.).

Сопутствующая терапия

Гипосарт можно назначать совместно с другими средствами, применяемыми при терапии хронической сердечной недостаточности, например, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами (см. раздел 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Гипосарт у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь, один раз в сутки, вне зависимости от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кандесартана цилексетилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или

умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).

- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, с гемодинамически значимым стенозом аортального и митрального клапана, после пересадки почки в анамнезе, у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и ишемической болезнью сердца (ИБС). гиперкалиемией, у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, с первичным гиперальдостеронизмом (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям), гипертрофической обструктивной кардиомиопатией следует применять препарат с осторожностью.

Нарушение функции почек

На фоне терапии препаратом кандесартана, как и при применении других средств, влияющих или действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у некоторых пациентов могут отмечаться нарушения функции почек. При применении препарата кандесартана у пациентов с артериальной гипертензией и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) рекомендуется периодически контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови. Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности ограничен (клиренс

креатинина менее 15 мл/мин). Таким пациентам следует осторожно титровать дозу препарата Гипосарт под тщательным контролем АД.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходимо периодически контролировать функцию почек, особенно у пациентов в возрасте 75 лет и старше, а также у пациентов с нарушением функции почек. При повышении дозы препарата Гипосарт также рекомендуется контролировать содержание калия и концентрацию креатинина.

В клинические исследования препарата кандесартана при хронической сердечной недостаточности не включались пациенты с концентрацией креатинина > 265 мкмоль/л (> 3 мг/дл).

Совместное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности

При применении кандесартана в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития нежелательных реакций (НР), особенно нарушения функции почек и гиперкалиемии (см. раздел 4.8.). В этих случаях необходимо тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Гемодиализ

Во время гемодиализа АД может особенно чувствительно реагировать на блокирование АТ₁-рецепторов вследствие снижения объема плазмы крови и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В связи с чем пациентам, находящимся на гемодиализе, следует осторожно титровать препарат кандесартана под тщательным контролем АД.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки препараты, оказывающие влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в частности ингибиторы АПФ, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Подобные эффекты можно ожидать при применении антагонистов

рецепторов ангиотензина II.

Пересадка почки

Клинический опыт применения препарата кандесартана у пациентов, перенесших пересадку почки ограничен.

Артериальная гипотензия

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии препаратом кандесартана может развиваться артериальная гипотензия. Как и при применении других препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, причиной развития артериальной гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией может быть уменьшение объема циркулирующей крови, как наблюдается у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков. Поэтому в начале терапии следует соблюдать осторожность и, при необходимости, проводить коррекцию гиповолемии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Не рекомендуется двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинирования кандесартана цилексетила и алискирена ввиду увеличения риска развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменения функции почек. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел 4.3.).

Общая анестезия и хирургия

У пациентов, получающих антагонисты ангиотензина II, во время проведения общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиваться

артериальная гипотензия в результате блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей внутривенного введения плазмозамещающих растворов и/или вазопрессоров.

Стеноз аортального и митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При назначении препарата кандесартана, как и других вазодилататоров. пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В связи с этим препарат кандесартана не рекомендуется назначать таким пациентам.

Гиперкалиемия

Клинический опыт применения других препаратов, влияющих на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, показывает, что одновременное назначение препарата кандесартана с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в крови (например, гепарин), может привести к развитию гиперкалиемии у пациентов с артериальной гипертензией.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии препаратом кандесартана может развиваться гиперкалиемия. При назначении препарата кандесартана пациентам с хронической сердечной недостаточностью рекомендуется регулярный контроль содержания калия в крови, особенно при совместном назначении с ингибиторами АПФ и

калийсберегающими диуретиками.

Общие

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек преимущественно зависят от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к препаратам, действующим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Назначение подобных средств сопровождается у этих пациентов резкой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией и реже – острой почечной недостаточностью. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II. Резкое снижение АД у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями атеросклеротического генеза при применении любых гипотензивных средств может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Вспомогательные вещества

Препарат Гипосарт содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела)

и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3. и 4.4.).

В фармакокинетических исследованиях было изучено сочетанное применение препарата кандесартана с гидрохлоротиазидом, варфарином, дигоксином, пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоноргестрел), глибенкламидом, нифедипином и эналаприлом. Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

Кандесартан метаболизируется в печени в незначительной степени (изоферментом CYP2C9). Проведенные исследования по взаимодействию не выявили влияния препарата на изоферменты CYP2C9 и CYP3A4. действие на другие изоферменты системы цитохрома P450 не изучено.

Одновременное применение препарата кандесартана с другими гипотензивными средствами потенцирует антигипертензивный эффект.

Опыт применения других лекарственных средств, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, и другими средствами, которые могут повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

При сочетанном назначении препаратов лития с ингибиторами АПФ сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и развитии токсических реакций. Подобные реакции могут встречаться и при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, в связи с чем рекомендуется контролировать концентрацию лития в сыворотке крови при комбинированном применении этих препаратов.

При одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и

нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сутки) может отмечаться снижение антигипертензивного эффекта. Как и при применении ингибиторов АПФ, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП может увеличивать риск нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность, повышение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, особенно у пожилых пациентов и у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек после начала комбинированной терапии и периодически на фоне такой терапии.

Биодоступность кандесартана не зависит от приема пищи.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Гипосарт во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.). Пациентки, принимающие препарат должны быть предупреждены об этом до планирования беременности, чтобы они могли обсудить альтернативные варианты терапии со своим лечащим врачом.

В случае диагностирования беременности терапия препаратом Гипосарт должна быть немедленно прекращена и, при необходимости, назначено альтернативное лечение. Препараты, оказывающие прямое действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, могут вызывать нарушения развития плода или оказывать негативное действие на новорожденного, вплоть до летального исхода, при применении препарата во время беременности. Известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II может

вызывать нарушения развития плода (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитие осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Лактация

В настоящее время не известно, проникает ли кандесартан в грудное молоко. Однако, кандесартан проникает в молоко лактирующих крыс. В связи с возможным нежелательным действием на грудных детей, Гипосарт не следует применять в период грудного вскармливания.

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

Влияние на способность управлять автомобилем или работать с механизмами не изучалось, но фармакодинамические свойства препарата указывают на то, что подобное влияние отсутствует.

При вождении автотранспорта и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует учитывать, что при применении препарата может наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Артериальная гипертензия

НР в ходе клинических исследований носили умеренный и преходящий характер и были сопоставимы по частоте с группой плацебо. Общая частота возникновения НР на фоне приема кандесартана не зависела от дозы препарата и возраста пациента. Частота случаев прекращения терапии в связи с НР была сходной при использовании кандесартана (3,1 %) и плацебо (3,2 %).

В ходе объединенного анализа данных проведенных исследований сообщалось о следующих НР, часто ($> 1/100$) встречающихся на фоне приема кандесартана. Описанные НР наблюдались с частотой хотя бы на 1 % больше, чем в группе плацебо. По этому определению наиболее часто отмечали головокружение/вертиго, слабость, головную боль и респираторные инфекции.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже представлены НР, отмеченные в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении.

Частота возникновения НР в таблицах раздела представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
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
Желудочно-кишечные	Очень редко	Тошнота

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
нарушения	Неизвестно	Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени или гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень редко	Ангioneвротический отёк, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Боль в спине
	Очень редко	Артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов (см. раздел 4.4)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Слабость

Лабораторные показатели

В целом, при применении кандесартана не было отмечено клинически значимых изменений стандартных лабораторных показателей. Как и при применении других средств, влияющих или действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может наблюдаться небольшое снижение уровня гемоглобина. Наблюдалось увеличение концентрации

креатинина и мочевины, увеличение содержания калия и уменьшение содержания натрия. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) было отмечено несколько чаще при применении кандесартана в сравнении с плацебо (1,3 % против 0,5 %). При применении кандесартана обычно не требуется регулярного контроля лабораторных показателей. Однако у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется периодически контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови.

Хроническая сердечная недостаточность

НР, выявленные на фоне применения кандесартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, соответствовали фармакологическим свойствам препарата и зависели от состояния пациента. В ходе клинических исследований SHARM проводилось сравнение препарата кандесартана в дозах до 32 мг (n = 3803) с плацебо (n = 3796), 21 % пациентов из группы кандесартана цилексетила, и 16,1 % пациентов из группы плацебо прекратили лечение из-за возникновения НР. Наиболее часто встречавшимися НР были гиперкалиемия, выраженное снижение АД и нарушение функции почек. Эти явления были более частыми у пациентов старше 70 лет, у пациентов с сахарным диабетом или получающих другие препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в частности ингибиторы АПФ и/или спиронолактон.

В таблице ниже представлены НР, отмеченные в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении.

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперкалиемия
	Очень редко	Гипонатриемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень редко	Головокружение, головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Выраженное снижение АД
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень редко	Кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Очень редко	Тошнота
	Неизвестно	Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени или гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень редко	Ангioneвротический отёк, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Очень редко	Боль в спине, артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих	Часто	Нарушение функции почек, включая почечную

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
путей		недостаточность у пациентов с предрасположенностью (см. раздел 4.4)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень редко	Слабость

Лабораторные показатели: повышение концентрации креатинина и мочевины, повышение содержания калия. Рекомендуется контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в сыворотке крови.

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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства

здравоохранения Республики Беларусь»

Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон/факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при МЗ КР

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-88,

Телефон «Горячей линии»: 008 800 26 26

Тел. Факс: +996 (312) 21-05-08

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Анализ фармакологических свойств препарата позволяет предположить, что основным проявлением передозировки может быть клинически выраженное снижение АД и головокружение. Были описаны отдельные случаи передозировки препарата (до 672 мг кандесартана цилексетила), закончившиеся выздоровлением пациентов без тяжелых последствий.

Лечение

При развитии клинически выраженного снижения АД необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента, приподнять ножной конец кровати. При необходимости следует

увеличить объем циркулирующей плазмы крови, например, путем внутривенного введения 0.9 % раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Кандесартан 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: С09СА06

Механизм действия

Ангиотензин II – основной гормон ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, который играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Основными физиологическими эффектами ангиотензина II являются вазоконстрикция, стимуляция продукции альдостерона, регуляция водно-электролитного гомеостаза и стимуляция клеточного роста. Все эти эффекты опосредованы взаимодействием ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами 1 типа (АТ₁-рецепторы).

Фармакодинамические эффекты

Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа (АТ₁-рецепторов). Кандесартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который осуществляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II и разрушает брадикинин; не влияет на АПФ и не приводит к накоплению брадикинина или субстанции Р. При сравнении кандесартана с ингибиторами АПФ развитие кашля реже встречалось у пациентов, получавших кандесартана цилексетил. Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, участвующие в

регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В результате блокирования АТ₁-рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

При артериальной гипертензии кандесартан вызывает дозозависимое длительное снижение артериального давления (АД). Антигипертензивный эффект препарата обусловлен снижением общего периферического сопротивления сосудов, без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Не отмечалось случаев выраженной артериальной гипотензии после приёма первой дозы препарата, а также синдрома отмены (синдром «рикошета») после прекращения терапии.

Начало антигипертензивного действия после приема первой дозы кандесартана цилексетила обычно развивается в течение 2-х часов. На фоне продолжающейся терапии препаратом в фиксированной дозе максимальное снижение АД обычно достигается в течение 4 недель и сохраняется на протяжении лечения. Кандесартана цилексетил, назначаемый один раз в сутки, обеспечивает эффективное и плавное снижение АД в течение 24 часов с незначительными колебаниями АД в интервалах между приемами очередной дозы препарата. Применение кандесартана цилексетила совместно с гидрохлоротиазидом приводит к усилению антигипертензивного эффекта. Совместное применение кандесартана цилексетила и гидрохлоротиазида (или амлодипина) хорошо переносится.

Эффективность препарата не зависит от возраста и пола пациентов.

Кандесартана цилексетил увеличивает почечный кровоток и не изменяет или же повышает скорость клубочковой фильтрации, тогда как почечное сосудистое сопротивление и фильтрационная фракция снижаются. Прием

кандесартана цилексетила в дозе 8–16 мг в течение 12 недель не оказывает негативного влияния на концентрацию глюкозы и липидный профиль у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Клиническое действие кандесартана цилексетила на показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при приёме в дозе 8–16 мг (средняя доза 12 мг) один раз в сутки исследовалось в ходе рандомизированного клинического исследования с участием 4937 пожилых пациентов (возраст от 70 до 89 лет, 21 % пациентов в возрасте 80 лет и старше) с артериальной гипертензией мягкой и умеренной степени тяжести, получающих терапию кандесартана цилексетилем в среднем в течение 3,7 лет (исследование SCOPE -исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых пациентов). Пациенты получали кандесартана цилексетил или плацебо, при необходимости, в комбинации с другими гипотензивными средствами. Оба режима терапии показали эффективное снижение систолического и диастолического АД (с 166/90 до 145/80 мм рт.ст. в группе пациентов, получавших кандесартан, и с 167/90 до 149/82 мм рт.ст. в контрольной группе) на фоне хорошей переносимости. Когнитивная функция и качество жизни сохранялись на хорошем уровне в обеих группах пациентов. Между этими двумя группами пациентов не наблюдалось статистически значимых различий частоты развития сердечно-сосудистых осложнений по первичной конечной точке, включающей сердечно-сосудистую смерть, развитие несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта. Однако в группе пациентов, получавших кандесартан, риск развития несмертельного инсульта был на 28 % ниже, чем в контрольной группе (относительный риск = 0,72, 95 % доверительный интервал 0,53–0,99, $p = 0,04$).

Хроническая сердечная недостаточность

Согласно результатам программы клинических исследований SHARM (Кандесартан при хронической сердечной недостаточности – Оценка

Снижения Уровня Смертности и Заболеваемости) с участием 7599 пациентов применение кандесартана цилексетила (средняя доза составила 24 мг/сутки) приводило к снижению частоты смертельных исходов и необходимости в госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности и к улучшению систолической функции левого желудочка. Медиана длительности наблюдения составляла 37,7 месяцев.

В исследовании SHARM-Alternative (n = 2028) у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$, не получавших ингибитор АПФ из-за непереносимости (в основном из-за кашля – 72%), комбинированный критерий, включавший смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или первую госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности, был значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо (соотношение рисков = 0,77, 95 % доверительный интервал 0,67–0,89, $p < 0,001$). Снижение относительного риска составило 23 %. При этом было отмечено положительное влияние кандесартана и на каждую из составляющих этого комбинированного критерия. Применение кандесартана цилексетила приводило к улучшению функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA ($p = 0,008$).

В исследовании SHARM-Added (n = 2548) у пациентов со сниженной ФВЛЖ $\leq 40\%$, получавших ингибиторы АПФ, комбинированный критерий, включавший смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или первую госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности, был значительно ниже в группе пациентов, получавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо (соотношение рисков = 0,85, 95 % доверительный интервал 0,75–0,96, $p = 0,011$). что соответствовало снижению относительного риска на 15 %. Применение кандесартана цилексетила приводило к улучшению функционального класса хронической сердечной

недостаточности по классификации NYHA ($p = 0,020$).

В исследовании SHARM-Preserved ($n = 3023$) у пациентов с сохраненной систолической функцией ($\text{ФВЛЖ} > 40\%$) не было выявлено статистически достоверных различий значения комбинированного критерия эффективности, который включал в себя частоту смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний или частоту первой госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, в группах кандесартана и плацебо (соотношение рисков = 0,89, 95 % доверительный интервал 0,77–1,03, $p = 0,118$). При этом было отмечено положительное влияние кандесартана на одну из составляющих данного комбинированного критерия - снижение частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности. В объединенном анализе всех 3-х исследований программы SHARM не было получено достоверных различий частоты смертельных исходов от всех причин в группах кандесартана и плацебо (соотношение рисков = 0,91, 95 % доверительный интервал 0,83–1,00, $p = 0,055$).

Снижение частоты смертельных исходов или частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности на фоне терапии кандесартаном не зависело от возраста, пола и сопутствующей терапии. Кандесартан также был эффективен у пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы в сочетании с ингибиторами АПФ, при этом эффективность кандесартана не зависела от того, принимает ли пациент оптимальную дозу ингибитора АПФ или нет.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной систолической функцией левого желудочка ($\text{ФВЛЖ} \leq 40\%$), приём кандесартана способствовал снижению общего периферического сосудистого сопротивления и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме крови, а также снижению уровня альдостерона.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Быстро превращается в активное вещество – кандесартан посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта, прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста. Абсолютная биодоступность кандесартана после приема внутрь раствора кандесартана цилексетила составляет около 40 %. Относительная биодоступность таблетированного препарата по сравнению с раствором для приема внутрь составляет приблизительно 34 %. Таким образом, расчетная абсолютная биодоступность таблетированной формы препарата составляет 14 %. Максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) достигается через 3–4 часа после приема таблетированной формы препарата. При увеличении дозы препарата в пределах рекомендуемых концентрация кандесартана повышается линейно. Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента. Прием пищи не оказывает значимого влияния на площадь под кривой «концентрация - время» (AUC), т.е. одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность препарата. Кандесартан активно связывается с белками плазмы крови (> 99 %). Объем распределения кандесартана составляет 0,1 л/кг.

Биотрансформация и элиминация

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и желчью в неизменном виде и лишь в незначительной степени метаболизируется в печени. Период полувыведения кандесартана составляет приблизительно 9 часов. Кумуляция в организме не наблюдается. Общий клиренс кандесартана составляет около 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс – около 0,19 мл/мин/кг. Почечная экскреция кандесартана осуществляется путем

клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При приёме внутрь радиоактивно-меченного кандесартана цилексетила около 26 % от введенного количества выводится почками в виде кандесартана и 7 % в виде неактивного метаболита, тогда как в кале обнаруживается 56 % от введенного количества в виде кандесартана и 10 % в виде неактивного метаболита.

Почечная недостаточность

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек C_{\max} и AUC кандесартана увеличивались на 50 % и 70 % соответственно, тогда как период полувыведения препарата не изменяется по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек C_{\max} и AUC кандесартана увеличивались на 50 % и 110 % соответственно, а период полувыведения препарата увеличивался в 2 раза. У пациентов, находящихся на гемодиализе, были выявлены такие же фармакокинетические параметры кандесартана, как у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

В двух исследованиях с участием пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени отмечалось повышение среднего значения AUC кандесартана примерно на 20 % в одном исследовании и на 80 % – в другом (см. раздел 4.2.). Опыт применения у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (старше 65 лет) C_{\max} и AUC кандесартана увеличиваются на 50 % и 80 %, соответственно, по сравнению с молодыми пациентами. Однако гипотензивный эффект и частота возникновения НР при применении препарата кандесартана не зависят от возраста пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипролоза

Макрогол

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Краситель железа оксид красный (E172)

Кармеллоза кальция

Магния стеарат

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 30 °С, в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 12 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова,
д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Электронная почта: info@akrihin.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова,
д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Электронная почта: info@akrihin.ru

Республика Беларусь

ООО «Акрихин БиУай»

7 - 409, ул. Бехтерева, 220026 Минск

Телефон/факс: +375 (17) 368-59-98

Электронная почта: sergei.levyj@akrikhin.by

Кыргызская Республика

Представительство АО «Химфарм» в Кыргызской Республике

г. Бишкек, ул. Орозбекова 52-54, 3 этаж

Телефон: +996 (312) 97-56-35

Электронная почта: pvh-kg@santo.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гипосарт доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.