

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України

27/04/2017 № 476

Реєстраційне посвідчення № UA/12282/01/101

ЗМІНИ ВНЕСЕНО

Наказ Міністерства

охорони здоров'я України

22.10.2018 № 1920

Склад:

діючі речовини: candesartan cilexetilum, hydrochlorothiazidum;

1 таблетка містить кандесартану цілексетилу, у перерахуванні на 100 % речовину 32 мг, та гідрохлортазиду, у перерахуванні на 100 % речовину 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; повідон (K-30); кальцій кармелоза; магнію стеарат; зализ оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група. Код ATХ.

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код ATХ C09D A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кандесартану цілексетил є проліками, що швидко перетворюються на активну речовину – кандесартан – шляхом складно-ефірного гідролізу під час абсорбції з травного тракту. Кандесартан є селективним антагоністом AT1-рецепторів ангіотензину II з міцним зв'язуванням та повільною дисоціацією з ними. Він не має активності агоніста. Кандесартан не їнгибує ангіотензин-перетворювальний фермент (АПФ), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та руйнує брадікінін. Впливу на АПФ та потенціювання брадікініну або субстанції Р немає. При порівнянні кандесартану з інгібіторами АПФ розвиток кашлю рідше зустрічається у пацієнтів, які отримували кандесартан. Кандесартан не зв'язується з рецепторами інших гормонів та не блокує іонні канали, які, як відомо, відіграють роль у серцево-судинній регуляції. Антагонізм AT, рецепторів приходить до дозозалежного підвищення рівня реніну плазми, рівня ангіотензину I та ангіотензину II, а також до зниження рівня альдостерону у плазмі крові.

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

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

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

Після прийому разової дози препаратору Касарк® HD початок антигіпертензивного ефекту зазвичай настає у межах 2 годин. При постійному лікуванні найбільше зниження АТ з будь-якою дозою досягається протягом 4 тижнів та підтримується при довготривалому лікуванні. Касарк® HD прийом 1 раз на добу забезпечує ефективне та рівномірне зниження АТ протягом 24 годин з невеликою різницю між максимальним та мінімальним ефектами протягом інтервалу дозування. Касарк® HD однаково ефективний незалежно від віку та статі пацієнтів.

На сьогодні немає даних щодо застосування кандесартану цілексетилу/гідрохлортазиду пацієнтам із захворюваннями нирок/нефропатією, зниженням функції лівого шлуночка/застійною серцевою недостатністю та станом після перенесеного інфаркту міокарда.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл.

Кандесартану цілексетил.

Кандесартану цілексетил є проліками, що можуть застосовуватися перорально. Він швидко перетворюється в активну речовину кандесартан шляхом складно-ефірного гідролізу під час абсорбції з травного тракту, міцно зв'язується з AT₁-рецепторами та повільно дисоцієє. Абсолютна біодоступність таблетки становить 40 %. Середня пікова концентрація в сироватці крові (C_{max}) досягається через 3-4 години після прийому таблетки. Концентрації кандесартану в сироватці крові зростають лінійно з підвищеннем доз у межах терапевтичної дози.

Різниці у фармакокінетиці кандесартану, яка була пов'язана зі статтю, не спостерігається. Прийом її не має суттєвого впливу на площину під кровою концентрація-час (AUC).

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

Гідрохлортазид.

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

Метаболізм та виведення з організму.

Кандесартану цілексетил.

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

Період напіввиведення кандесартану становить приблизно 9 годин. Після прийому багаторазових доз кумуляція препаратору в організмі не відбувається. Період напіввиведення кандесартану після прийому кандесартану цілексетилу у комбінації з гідрохлортазидом залишається незмінним.

Спостерігається підвищення показника AUC (15–18 %) та C_{max} (23–24 %) кандесартану при застосуванні разом з гідрохлортазидом, але це не має клінічного значення. Крім того, перед переходом на застосування Касарк® HD рекомендується титрування окремих компонентів. Додаткової кумуляції кандесартану після прийому повторних доз комбінації порівняно з монотерапією не відбувається.Загальний плазмовий кліренс кандесартану становить приблизно 0,37 мл/хг, а нирковий кліренс – приблизно 0,19 мл/хг. Ниркова екскреція кандесартану здійснюється шляхом як гломерулярної фільтрації, так і активної тубулярної секреції. Після прийому пероральної дози ¹⁴C-міченого кандесартану цілексетилу приблизно 26 % дози виводиться з сечою у вигляді кандесартану та 7 % – у вигляді неактивного метаболіту, хоча приблизно 56 % дози виявляється у фекалах у вигляді кандесартану та 10 % – у вигляді неактивного метаболіту.

Гідрохлортазид.

Гідрохлортазид не метаболізується і виводиться в основному в незміненому вигляді шляхом гломерулярної фільтрації та активної тубулярної секреції.

Кінцевий період напіввиведення становить 8 годин. Приблизно 70 % дози, прийнятій перорально, виводиться з сечою протягом 48 годин. Період напіввиведення гідрохлортазиду залишається незмінним при комбінації з кандесартану цілексетилом. Додаткової кумуляції гідрохлортазиду після прийому повторних доз комбінації порівняно з монотерапією не відбувається.

Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів.

Кандесартану цілексетил.

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

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

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

Гідрохлортазид.

Кінцевий період напіввиведення гідрохлортазиду збільшується у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів у випадках, коли монотерапія кандесартану цілексетилом або гідрохлортазидом є недостатньою.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препаратору, або до похідних сульфаниламідів (гідрохлортазид є похідним сульфаниламідом).

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

Тяжка печінкова недостатність та/або застій жовчі.

Стійка гіпокаліємія або гіперкаліємія.

Подагра.

Період вагітності та годування груддю.

Дитячий вік до 18 років.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Клінічно значущою лікарською взаємодією кандесартану зі сполучками, які містять гідрохлортазид, варфарин, дигоксин, пероральні контрацептиви (такі як етинодієстрадіол/левоноргестрол), гібенкламід та ніфедіпін, не виявлено.

Інші антигіпертензивні засоби можуть посилювати антигіпертензивний ефект Касарк® HD. Можна очікувати, що зменшення рівня калію, що характерно для гідрохлортазиду, посилюється іншими лікарськими засобами, що асоціюються з втратою калію та гіпокаліємією (наприклад іншими калійберігаючими діуретиками, послаблювальними засобами, амфотеріцином, карбеноксолоном, пеніциліном G натрію, похідними саліциловими кислотами).

Досвід застосування інших лікарських засобів, що впливають на РААС, припускає, що супутнє застосування Касарк® HD з калійзберігаючими діуретиками, калієвими добавками, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові. Гіпокаліємія, спричинена діуретиками, та гіломагніємія сприяють потенційним кардіотоксичним ефектам гілікозидів дигіталісу та протиаритмічних засобів. При одночасному застосуванні Касарк® HD з цими лікарськими засобами рекомендується проводити періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові.

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

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад хіндін, гідрохіндін, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, сotalop, дофетилід, ібutilіпід);
- деякі антипсихотичні препарати (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторміазин, ціамемазин, сульпірід, сультопрід, амісульпірід, тіларід, пимозид, галоперідол, дроперідол);
- інші лікарські засоби (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного застосування, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамін, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного застосування).

Можливе оборотне підвищення рівня літію в сироватці крові та його токсичності під час одночасного застосування літію з інгібіторами АПФ або гідрохлортазидом. Подібний ефект може виникнути з антигіотензином АРА II (ARA II), тому при одночасному застосуванні рекомендується ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові. При одночасному застосуванні АРА II з нестереоїдними протизапальними засобами (НПЗЗ, наприклад селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г/день) та неселективними НПЗЗ) може відзначатися послаблення гіпотензивного ефекту.

Як і при застосуванні інгібіторів АПФ, одночасне застосування АРА II з НПЗЗ може збільшити ризик розвитку ниркової недостатності, а також збільшення рівнів калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок в анамнезі. Дану комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо у пацієнтів літнього віку. Пацієнти повинні отримувати достатньо кількість рідини, а також слід враховувати необхідність моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії та періодичного моніторингу згодом.

НПЗЗ зменшують діуретичний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефект гідрохлортазиду.

Холестітополіпід або холестірамін зменшують абсорбцію гідрохлортазиду. Гідрохлортазид може потенціювати ефект неполяризуючих релаксантів скелетних м'язів (наприклад тубокуарину).

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

Тіазиди можуть посилювати гіперглікемічний ефект β -блокаторів та діа-зоксиду.

