

# ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

## ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України  
22.08.14 № 594  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/12457/01/03

## ЗМІНИ ВНЕСЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України  
04.11.2015 № 724

### Склад:

**діюча речовина:** кандесартану цилексетил;  
1 таблетка містить кандесартану цилексетилу, в перерахуванні на 100 % речовину, 8 мг;  
**допоміжні речовини:** кальцію кармелоза; крохмаль кукурудзяний; гідроксипропілцелюлоза; лактоза, моногідрат; магнію стеарат; поліетиленгліколь (ПЕГ 8000).

### Лікарська форма.

Таблетки.

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею. На поверхні таблетки допускається мармуровість.

**Фармакотерапевтична група.** Антагоністи рецепторів ангіотензину II.

Код АТХ C09C A06.

### Фармакологічні властивості

#### Фармакодинаміка.

Ангіотензин II — головний вазоактивний гормон ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що відіграє роль у патофізіологічному механізмі розвитку гіпертензії, серцевої недостатності та інших серцево-судинних захворювань. Він також відіграє роль у патогенезі остаточної гіпертрофії та ураження органів. Основні фізіологічні ефекти ангіотензину II, такі як вазоконстрикція, стимуляція секреції альдостерону, регуляція сольового та водного гомеостазу та стимуляція росту клітин, відбуваються за участю рецепторів типу 1 (AT<sub>1</sub>).

Кандесартану цилексетил є препаратом-попередником, придатним для прийому внутрішньо. Він швидко перетворюється в активну речовину, кандесартан, шляхом ефірного гідролізу під час всмоктування з травного тракту. Кандесартан є антагоністом рецепторів ангіотензину II (APAI), селективним щодо рецепторів AT<sub>1</sub>, зі щільним зв'язуванням та повільним від'єднанням від рецептора. Йому невластива агоністична активність.

Кандесартан не гальмує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадікінін. Не помічено впливу на АПФ та посилення брадікініну чи речовини Р. У контрольованих клінічних дослідженнях, що порівнювали кандесартан з інгібіторами АПФ, частота кашлю була нижчою у пацієнтів, які приймали кандесартану цилексетил. Кандесартан не зв'язується з рецепторами інших гормонів та не блокує іонні канали, що є важливими у регуляції серцево-судинної системи. Антагонізм до рецепторів ангіотензину II (AT<sub>1</sub>) призводить до дозозалежного зростання плазмових рівнів реніну, ангіотензину I та ангіотензину II, а також до зменшення плазмової концентрації альдостерону.

#### Артеріальна гіпертензія

При артеріальній гіпертензії кандесартан викликає дозозалежне, довготривале зниження АТ. Антигіпертензивна дія відбувається за рахунок зменшення системного периферичного опору без рефлекторного підвищення частоти серцевих скорочень. Вказівки на серйозну або посилену гіпотензію після прийому першої дози чи на синдром відміни після припинення лікування відсутні.

Після прийому разової дози кандесартану цилексетилу початок антигіпертензивного ефекту у більшості випадків спостерігається протягом 2-х годин. При тривалому лікуванні найбільше зниження АТ при усіх дозах зазвичай досягається протягом 4-х тижнів і зберігається впродовж довгострокового лікування. Згідно з даними метааналізу, середній додатковий ефект при збільшенні дози з 16 мг до 32 мг 1 раз на добу був незначним. Беручи до уваги міжіндивідуальні відмінності, у деяких пацієнтів можна очікувати більш виражений, ніж середній, ефект. Кандесартану цилексетил за умови прийому 1 раз на добу забезпечує ефективне та плавне зниження АТ протягом 24 годин із незначною відмінністю між максимальним та мінімальним ефектами під час інтервалу дозування. Антигіпертензивний ефект та переносимість кандесартану та лосартану порівнювались у ході двох рандомізованих, подвійних сліпих досліджень за участю загалом 1268 пацієнтів із легкою або помірною гіпертензією. Мінімальне зниження АТ (сistolічний/діастолічний) становило 13,1/10,5 мм рт. ст. для кандесартану цилексетилу 32 мг 1 раз на добу та 10/8,7 мм рт. ст. для лосартану калію 100 мг 1 раз на добу (відмінність у зменшенні АТ 3,1/1,8 мм рт. ст.,  $p < 0,0001$  /  $p < 0,0001$ ).

При застосуванні кандесартану цилексетилу разом з гідрохлоротіазидом спостерігається додаткове зниження АТ. Посилений антигіпертензивний ефект також відзначається, якщо кандесартану цилексетил комбінують з амлодипіном або фелодипіном.

Лікарським засобам, що блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, властивий менш виражений антигіпертензивний ефект у темношкірих пацієнтів (які зазвичай складають популяцію з низьким рівнем реніну), ніж у представників інших рас. Це також характерно для кандесартану.

Кандесартан посилює нирковий кровотік і або не впливає, або підвищує швидкість клубочкової фільтрації за рахунок зменшення судинного опору в нирках та фракції фільтрації. У 3-місячному клінічному дослідженні за участю пацієнтів з гіпертензією і цукровим діабетом II типу та мікроальбумінурією антигіпертензивне лікування кандесартаном цилексетилом зменшувало виділення альбуміну з сечею. У даний час відсутні дані щодо впливу кандесартану на прогресування діабетичної нефропатії. Вплив кандесартану цилексетилу у дозах 8-16 мг (середня доза — 12 мг) 1 раз на добу на серцево-судинну захворюваність та летальність оцінювалась у рандомізованому клінічному дослідженні за участю 4937 пацієнтів літнього віку (віком 70-89 років; 21 % віком 80 років та старших) з легкою та помірною гіпертензією, з середньою тривалістю 3,7 року (дослідження когнітивної здатності та прогнозу у людей літнього віку). Пацієнти приймали кандесартану цилексетил або плацебо разом з іншим антигіпертензивним лікуванням, що додавалось при необхідності. АТ знижувався з 166/90 до 145/80 мм рт. ст. у групі кандесартану, і з 167/90 до 149/82 мм рт. ст. у контрольній групі. Статистично значущої відмінності у кількості значних серцево-судинних явищ не спостерігалось. Зареєстровано 26,7 явищ на 1000 пацієнто-років у групі кандесартану порівняно з 30 явищами на 1000 пацієнто-років у контрольній групі.

#### Серцева недостатність

Лікування кандесартаном цилексетилом знижує летальність, знижує кількість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності та полегшує симптоми у пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, що було показано у ході програми «Кандесартан при серцевій недостатності — оцінювання зниження летальності та захворюваності» (CHARM). Ця плацебо-контрольована подвійна сліпа дослідницька програма за участю пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) функціональних класів II-IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) складалася з трьох окремих досліджень: CHARM-Альтернатива (n=2028) за участю пацієнтів з ФВЛШ  $\leq 40$  %, які не приймали інгібітори АПФ через непереносимість (переважно через кашель, 72 %), CHARM-Додавання (n=2548) за участю пацієнтів з ФВЛШ  $\leq 40$  %, які приймали інгібітори АПФ, і CHARM-Збереження (n=3023) за участю пацієнтів з ФВЛШ  $> 40$  %. У дослідженні CHARM-Альтернатива композитна кінцева точка летальності від серцево-судинного захворювання або першої госпіталізації з приводу ХСН була значно зменшеною при лікуванні кандесартаном порівняно з плацебо (відносний ризик зменшувався на 23 %). Композитна кінцева точка летальності з будь-яких причин або першої госпіталізації з приводу ХСН була також значно зниженою у групі кандесартану, абсолютна різниця становила 6 %. Обидві складові цих композитних кінцевих точок — летальність та захворюваність (госпіталізація з приводу ХСН) — свідчать на користь сприятливого ефекту кандесартану. Лікування кандесартаном цилексетилом призводило до покращення функціонального класу за NYHA (p=0,008).

У дослідженні CHARM-Додавання композитна кінцева точка летальності від серцево-судинного захворювання або першої госпіталізації з приводу ХСН була значно зниженою у групі кандесартану порівняно з плацебо (відносний ризик зменшувався на 15 %). Композитна кінцева точка летальності з будь-яких причин або першої госпіталізації з приводу ХСН була також суттєво зменшеною у групі кандесартану, абсолютна різниця становить 3,9 %. Обидві складові цих композитних кінцевих точок — летальність та захворюваність — свідчать на користь сприятливого ефекту кандесартану. Лікування кандесартаном цилексетилом призводило до покращення функціонального класу за NYHA (p=0,02).

У дослідженні CHARM-Збереження статистично значущого зменшення композитних кінцевих точок летальності від серцево-судинного захворювання або першої госпіталізації з приводу ХСН досягнуто не було.

Летальність з будь-яких причин не була статистично значущою при аналізі окремо в кожному з трьох досліджень CHARM. Проте летальність з будь-яких причин була також оцінена у сукупній популяції досліджень CHARM-Альтернатива та CHARM-Додавання, BP 0,88 (95 % ДІ: 0,79–0,98, p=0,018) та усіх трьох досліджень, BP 0,91 (95 % ДІ: 0,83–1,00, p=0,055). Позитивний ефект кандесартану був постійним, незважаючи на вік, стать та супутнє медикаментозне лікування. Кандесартан також був ефективним у пацієнтів, які одночасно приймали бета-блокатори та інгібітори АПФ, при цьому позитивний ефект був отриманий незалежно від того, чи приймав пацієнт інгібітори АПФ у цільовій дозі, рекомендацій настановами з лікування. У пацієнтів з ХСН та зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 40$  %) кандесартан знижує системний судинний опір і тиск заклинювання легених капілярів, підвищує активність реніну у плазмі крові і концентрацію ангіотензину II, а також знижує рівень альдостерону.

#### Фармакокінетика.

##### Абсорбція та розподіл

Після прийому внутрішній кандесартану цилексетил перетворюється на активну речовину кандесартан. Абсолютна біодоступність кандесартану становить приблизно 40 % після прийому

внутрішню розчину кандесартану цилексетилу. Відносна біодоступність лікарської форми таблеток порівняно з тим же розчином для прийому внутрішню становить близько 34 % із дуже незначною мілілітністю. Розрахована абсолютна біодоступність таблетки таким чином становить 14 %. Середній пік сироваткової концентрації ( $C_{max}$ ) досягається через 3-4 години після прийому таблетки. Сироваткова концентрація кандесартану лінійно зростає зі збільшенням доз у межах терапевтичного діапазону дозування. Статевих відмінностей у фармакокінетиці кандесартану не виявлено. Площа під кривою «сироваткова концентрація порівняно з часом» (AUC) кандесартану не знає істотних змін від впливом їжі. Кандесартан значною мірою зв'язується з білками плазми крові понад — 99 %. Уявний об'єм розподілу кандесартану становить 0,1 л/кг.

Біодоступність кандесартану не знає змін під впливом їжі.

#### Метаболізм та виведення

Кандесартан виводиться переважно у незмінененому вигляді із сечею та жовчю, і тільки незначною мірою — за рахунок печінкового метаболізму (CYP2C9). Виходячи з даних *in vitro* досліджень, не очікується *in vivo* взаємодії з препаратами, метаболізм яких залежить від ізоферментів CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 або CYP3A4 цитохрому P450. Кінцевий період напіввиведення кандесартану становить приблизно 9 годин. Кумуляції препарату після багаторазового прийому немає.

Загальний плазмовий кліренс кандесартану приблизно становить 0,37 мл/хв/кг з нирковим кліренсом близько 0,19 мл/хв/кг. Виведення нирками кандесартану відбувається як шляхом клубочкової фільтрації, так і за допомогою активної канальцевої секреції. Після прийому внутрішню міченого радіоізотопом <sup>14</sup>C кандесартану цилексетилу приблизно 26 % дози виводиться із сечею у вигляді кандесартану і 7 % — у вигляді неактивного метаболіту, тоді як приблизно 56 % дози відновлюється у калі у вигляді кандесартану і 10 % — у вигляді неактивного метаболіту.

#### Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів

В осіб літнього віку (старше 65 років)  $C_{max}$  та AUC кандесартану підвищувалися приблизно на 50 % і 80 %, відповідно порівняно з молодими людьми. Проте реакція АТ і частота небажаних явищ були подібними після прийому дози Касарку молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку. У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю  $C_{max}$  та AUC кандесартану зростали при повторному прийомі приблизно на 50 % і 70 % відповідно, але  $t_{1/2}$  залишався незмінним порівняно з пацієнтами, які мали нормальну функцію нирок. Відповідні зміни у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю становили приблизно 50 % і 110 % відповідно. Кінцевий  $t_{1/2}$  кандесартану був приблизно подвоєним у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. AUC кандесартану у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, була близькою до показника у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

У двох дослідженнях, що включали пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю, спостерігалось зростання середньої AUC кандесартану приблизно на 20 % в одному дослідженні і на 80 % в іншому дослідженні. Досвід застосування препарату пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю відсутній.

#### Клінічні характеристики.

##### Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Лікування дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю та порушенням систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 40$  %) як додаткова терапія до інгібіторів АПФ або у випадках непереносимості інгібіторів АПФ.

##### Протипоказання.

Гіперчутливість до кандесартану цилексетилу або до будь-якої з допоміжних речовин. Тяжка печінкова недостатність та/або холестаза. Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

#### Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що вивчалися у клінічних фармакокінетичних дослідженнях, включають гідрохлоротіазид, варфарин, дигоксин, пероральні контрацептиви (тобто етинілестрадіол/левоноргестрел), глібенкламід, ніфедипін та еналаприл. Клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії з цими лікарськими засобами не виявлено. Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, препаратів калію, замінників солі, що містять калій, або інших лікарських препаратів (наприклад гепарину), може підвищувати рівень калію. Контроль рівнів калію слід здійснювати належним чином.

Повідомлялося про оборотне підвищення сироваткових концентрацій літію і токсичності під час одночасного прийому літію та інгібіторів АПФ. Подібний ефект може спостерігатися при застосуванні АРА II. Застосування кандесартану з літієм не рекомендується. Якщо підтверджено необхідність комбінації, рекомендується ретельний моніторинг сироваткового рівню літію.

При одночасному введенні АРА II з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (наприклад селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою ( $> 3$  г/добу) та не-

селективними НПЗЗ) може спостерігатися послаблення антигіпертензивного ефекту. Як і при застосуванні інгібіторів АПФ, одночасний прийом АРА II та НПЗЗ може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність та підвищення рівня калію у сироватці крові, зокрема у пацієнтів з ослабленою вже на початку лікування функцією нирок. Комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнту необхідно провести належним чином гідратацію і слід приділити увагу моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії та періодично у подальшому.

**Особливості застосування.**

**Ниркова недостатність**

Як і при застосуванні інших засобів, що гальмують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, можна очікувати зміни функції нирок у чутливих пацієнтів, які приймають Касарк®. При застосуванні препарату Касарк® пацієнтам з артеріальною гіпертензією та нирковою недостатністю рекомендується періодичний моніторинг рівня калію та креатиніну сироватки крові. Досвід застосування препарату пацієнтам з дуже тяжкою або термінальною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) обмежений. Таким пацієнтам дозу препарату Касарк® слід обережно підбирати, здійснюючи ретельний моніторинг артеріального тиску (АТ). Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю має включати періодичне оцінювання функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку (75 років та старших), а також у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Під час підбору дози препарату Касарк® рекомендується моніторинг рівня креатиніну та калію сироватки крові.

**Супутня терапія із застосуванням інгібіторів АПФ при серцевій недостатності**

Ризик небажаних реакцій, зокрема погіршення функції нирок та гіперкаліємія, може зростати при застосуванні препарату Касарк® у комбінації з інгібіторами АПФ. Пацієнти, які приймають таке лікування, потребують регулярного та ретельного контролю.

**Гемодіаліз**

На фоні діалізу АТ може бути особливо чутливим до блокування АТ<sub>2</sub>-рецепторів у результаті зменшення об'єму плазми крові та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Таким чином пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, дозу препарату Касарк® слід підбирати обережно, здійснюючи моніторинг АТ.

**Стеноз ниркової артерії**

Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, включаючи антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), можуть підвищувати рівень сечовини крові та креатиніну сироватки крові у пацієнтів з білатеральним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки.

**Трансплантація нирки**

Досвід застосування препарату Касарк® пацієнтам з нещодавно перенесеною трансплантацією нирки відсутній.

**Артеріальна гіпотензія**

У пацієнтів із серцевою недостатністю під час лікування препаратом Касарк® може виникати гіпотензія. Вона також може розвиватися у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та внутрішньосудинною дегідратацією внаслідок прийому високих доз діуретиків. Слід з обережністю розпочинати терапію та вжити заходів щодо корекції гіповолемії.

**Анестезія та хірургічні втручання**

У пацієнтів, які приймають антагоністи ангіотензину II, під час анестезії та хірургічних втручань може виникати гіпотензія у результаті блокади ренін-ангіотензинової системи. Дуже рідко гіпотензія може бути вираженою і вимагати внутрішньовенного введення рідини та/або застосування судинозвужувальних засобів.

**Стеноз аортального та мітрального клапанів (обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія)**

Як і при застосуванні інших вазодилаторів, особлива обережність показана пацієнтам із гемодинамічно значущим стенозом аортального та мітрального клапанів або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

**Первинний гіперальдостеронізм**

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом у більшості випадків не реагують на антигіпертензивні лікарські засоби, що діють завдяки гальмуванню ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Таким чином, застосування препарату Касарк® у цій популяції не рекомендується.

**Гіперкаліємія**

Одночасне застосування препарату Касарк® з калійзберігаючими діуретиками, препаратами калію, заміниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати рівні калію (наприклад, гепарин), може призводити до підвищення сироваткового рівня калію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Слід належним чином здійснювати моніторинг рівню калію.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймають Касарк®, може виникати гіперкаліємія. Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію у сироватці крові. Комбінація інгібіторів АПФ, калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону) та препарату Касарк® не рекомендується і її можна застосовувати тільки після ретельного оцінювання потенційних переваг та ризиків.

**Загальні**

У пацієнтів, у яких судинний тонус та функція нирок залежать переважно від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю або основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), лікування із застосуванням інших лікарських засобів, що впливають на цю систему, було пов'язано з гострою артеріальною гіпотензією,

азотемією, олігурією або рідко - гострою нирковою недостатністю. Можливість подібних ефектів не може бути виключена при застосуванні АРА II. Як і будь-який антигіпертензивний засіб, надмірне зниження АТ у пацієнтів з ішемічною кардіопатією або ішемічним цереброваскулярним захворюванням може призводити до інфаркту міокарда або інсульту.

Антигіпертензивний ефект кандесартану може підсилюватися іншими лікарськими засобами, що мають властивість знижувати АТ, незалежно від того, призначені вони у якості антигіпертензивних засобів чи застосовуються за іншими показаннями.

Касарк® містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, лактазної недостатності Лаппа чи мальабсорбції глюкози-галактози не можна приймати цей лікарський засіб.

**Застосування у період вагітності або годування груддю**

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Оскільки доступної інформації щодо застосування препарату Касарк® у період годування груддю немає, Касарк® не рекомендується для застосування, а альтернативні методи лікування з краще вивченими профілями безпеки у період годування груддю є переважними особливо у період годування новонароджених і недоношених дітей.

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

Досліджень щодо впливу кандесартану на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилося. Проте слід взяти до уваги, що під час лікування препаратом Касарк® розвиваються запаморочення або підвищена втомлюваність.

**Спосіб застосування та дози.**

Приймати внутрішньо.

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

Прийом їжі не впливає на біодоступність кандесартану.

Таблетки 8 мг не можуть бути розподілені на частини, тому за необхідності призначення кандесартану цилексетилу у дозі 4 мг необхідно скористатися лікарським засобом, що дозволяє можливість дозування кандесартану цилексетилу 4 мг.

**Дозування при артеріальній гіпертензії.**

Рекомендована початкова доза та звичайна підтримуюча доза препарату Касарк® становить 8 мг 1 раз на добу. У більшості випадків антигіпертензивний ефект досягається протягом 4 тижнів. У деяких пацієнтів з недостатнім контролем АТ дозу можна збільшити до 16 мг 1 раз на добу та максимум до 32 мг 1 раз на добу. Терапія вимагає корекції відповідно до реакції АТ.

Касарк® також можна застосовувати разом з іншими антигіпертензивними засобами. Показано, що додавання гідрохлортиазиду забезпечує додатковий антигіпертензивний ефект з різними дозами препарату Касарк®.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Початкова корекція дози при застосуванні пацієнтам літнього віку не є необхідною.

Застосування пацієнтам зі зменшенням внутрішньосудинного об'єму циркулюючої рідини.

Застосування початкової дози 4 мг може розглядатись у пацієнтів з ризиком розвитку артеріальної гіпотензії, таких як пацієнти з можливою дегідратацією.

Застосування при недостатності ниркової функції.

Початковою дозою пацієнтам з нирковою недостатністю, включаючи пацієнтів на гемодіалізі, є 4 мг. Дозу слід підбирати відповідно до реакції на лікування. Досвід застосування препарату пацієнтам з дуже тяжкою або термінальною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) обмежений.

Застосування при недостатності печінкової функції.

У пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю рекомендується початкова доза 4 мг 1 раз на добу. Дозу можна коригувати відповідно до реакції на лікування. Касарк® протипоказаний пацієнтам з важкою печінковою недостатністю та/або холестазом.

**Застосування темношкірим пацієнтам.**

Антигіпертензивний ефект кандесартану є менш вираженим у темношкірих пацієнтів, ніж у пацієнтів, які належать до інших рас. Отже, потреба у збільшенні дози препарату Касарк® та супутній терапії для контролю АТ може частіше виникати у темношкірих пацієнтів, ніж у представників інших рас.

**Дозування при серцевій недостатності.**

Звичайна рекомендована початкова доза кандесартану цилексетилу становить 4 мг 1 раз на добу. Збільшення до цільової дози 32 мг 1 раз на добу (максимальна доза) або найвищої переносимої дози відбувається за рахунок подовження дози з проміжками не менше 2-х тижнів. Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю завжди має включати оцінювання функції нирок, у тому числі моніторинг креатиніну та калію сироватки крові.

Касарк® можна застосовувати разом з іншим лікуванням з приводу серцевої недостатності, включаючи інгібітори АПФ, бета-блокатори, діуретики та дигіталіс або комбінацію цих лікарських засобів. Комбінація інгібіторів АПФ, калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону) та препарату Касарк® не рекомендується і її слід застосовувати тільки після ретельного оцінювання потенційних переваг та ризиків.

**Особливі категорії пацієнтів.**

Початкова корекція дози не є необхідною при застосуванні пацієнтам літнього віку або пацієнтам з внутрішньосудинною дегідратацією або нирковою недостатністю, або легкою чи помірною печінковою недостатністю.

**Діти.**

Безпека та ефективність застосування препарату Касарк® дітям не встановлені.

**Передозування.**

**Симптоми:** враховуючи фармакологічні властивості препарату, основним проявом передозування, ймовірно, буде симптоматична гіпотензія та запаморочення. В окремих випадках передозування (до 672 мг кандесартану цилексетилу) повідомляється про одужання пацієнтів без наслідків.

**Лікування:** якщо розвивається симптоматична гіпотензія, слід призначити симптоматичне лікування і проводити моніторинг показників життєдіяльності. Пацієнту слід надати положення лежачи на спині з піднятими догори ногами. Якщо цього недостатньо, необхідно збільшити об'єм плазми крові за допомогою інфузії, наприклад, 0,9 % розчину натрію хлориду. Якщо вищезазначених заходів недостатньо, можна застосувати симпатоміметичні лікарські засоби. Кандесартан не виводиться за допомогою гемодіалізу.

**Побічні реакції.**

**Лікування артеріальної гіпертензії.**

Небажані реакції, що спостерігались під час контрольованих клінічних досліджень кандесартану цилексетилу, були легкими і транзиторними. Був показаний зв'язок загальної частоти небажаних явищ з дозою або віком. Найчастішими небажаними реакціями були запаморочення/вертиго, головний біль та інфекції дихальних шляхів.

Використано наступні визначення частоти: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (≥ 1/10000 до < 1/1000) та дуже рідко (< 1/10000).

Можливі такі побічні реакції під час застосування кандесартану цилексетилу:

**Інфекції та інвазії:** часто – інфекції дихальних шляхів.

**З боку обміну речовин та харчування:** дуже рідко – гіперкаліємія.

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

**З боку нирок та сечовивідних шляхів:** дуже рідко – погіршення функції нирок, включаючи ниркову недостатність у чутливих пацієнтів.

**Результати лабораторних аналізів:** у більшості випадків не спостерігалось клінічно значущого впливу Касарку® на звичайні лабораторні показники. Як і при застосуванні інших інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, відзначено незначне зниження рівня гемоглобіну. Зазвичай для пацієнтів, які приймають Касарк®, немає необхідності у постійному моніторингу лабораторних показників. Проте у пацієнтів з нирковою недостатністю рекомендується періодичний моніторинг рівнів калію та креатиніну сироватки крові.

**Лікування серцевої недостатності.**

Профіль небажаних реакцій Касарку® у пацієнтів із серцевою недостатністю узгоджувався з фармакологічними властивостями препарату та станом здоров'я пацієнтів. Небажані явища, такі як гіперкаліємія, гіпотензія, та ниркова недостатність, найчастіше спостерігались у пацієнтів старше 70 років, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів, які приймали інші лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, зокрема інгібітори АПФ та/або спіронолактон.

Можливі такі побічні реакції під час застосування кандесартану цилексетилу:

**З боку обміну речовин та харчування:** часто – гіперкаліємія.

**З боку нервової системи:** дуже рідко – запаморочення, головний біль.

**З боку дихальної системи:** дуже рідко – кашель.

**З боку судин:** часто – гіпотензія.

**З боку нирок та сечовивідних шляхів:** часто – погіршення функції нирок, включаючи ниркову недостатність у чутливих пацієнтів.

**Результати лабораторних аналізів:** у пацієнтів, які приймають Касарк® за показаннями серцевої недостатності, часто зустрічаються гіперкаліємія та ниркова недостатність. Рекомендується періодичний моніторинг рівнів креатиніну та калію у сироватці крові.

**Дуже рідко (<1/10000) при лікуванні артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності** можливі нижчезазначені побічні реакції:

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

**З боку обміну речовин та харчування:** гіпонатріємія.

**З боку травного тракту:** нудота.

**З боку печінки та жовчовивідних шляхів:** підвищення рівня печінкових ферментів, порушення печінкової функції або гепатит.

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

**З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:** біль у спині, артралгія, міалгія.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 або 9 блістерів в паці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Київмедпрепарат».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

**Дата останнього перегляду.** 04.11.2015.