МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**КАНДЕСАРТАН-СЗ**

**Регистрационный номер**: ЛП-002525

**Торговое наименование**: Кандесартан-СЗ

**Международное непатентованное или группировочное наименование**: кандесартан

**Лекарственная форма**: таблетки

**Состав:**

1 таблетка содержит:

*дозировка 8 мг:*

*действующее вещество*: кандесартана цилексетила – 8,0 мг;

*вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 39,1 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 41,0 мг, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500) – 20,0 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 4,0 мг, повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 6,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 0,7 мг, натрия стеарилфумарат – 1,2 мг.

*дозировка 16 мг:*

*действующее вещество*: кандесартана цилексетила – 16,0 мг;

*вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 64,8 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 68,0 мг, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500) – 32,0 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 6,0 мг, повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 10,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1,2 мг, натрия стеарилфумарат – 2,0 мг.

*дозировка 32 мг:*

*действующее вещество*: кандесартана цилексетила – 32,0 мг;

*вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 78,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 74,0 мг, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500) – 40,0 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 8,0 мг, повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 14,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1,5 мг, натрия стеарилфумарат – 2,5 мг.

**Описание**

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические с фаской и риской.

**Фармакотерапевтическая группа:**

антагонист рецепторов ангиотензина II

**Код АТХ:** С09СА06

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамика**

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).

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, ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови.

*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 действия. 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.

*Хроническая сердечная недостаточность*

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной систолической функцией левого желудочка (ФВЛЖ ≤ 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.

**Фармакокинетика**

*Всасывание 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 (Сmах) 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. Приём 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.

*Метаболизм и выведение из организма*

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и желчью в неизмененном 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.

У пожилых пациентов (старше 65 лет) Сmах и AUC кандесартана увеличиваются на 50 % и 80 %, соответственно, по сравнению с молодыми пациентами. Однако гипотензивный эффект и частота возникновения побочных эффектов при применении препарата Кандесартан-СЗ не зависят от возраста пациентов.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек Сmах 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 Сmах 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.

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 «Способ применения и дозы»). Опыт применения у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Артериальная гипертензия.

Хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение ФВЛЖ ≤ 40 %) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или при непереносимости ингибиторов АПФ (см. раздел «Фармакодинамика»).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

* Повышенная чувствительность к кандесартана цилексетилу или другим компонентам, входящим в состав препарата.
* Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
* Тяжелые нарушения функции печени и/или холестаз.
* Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
* Непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
* Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
* Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** 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), с гиперкалиемией, у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, с первичным гиперальдостеронизмом (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям), с гипертрофической кардиомиопатией.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

*Беременность*

Применение препарата Кандесартан-СЗ во время беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Пациентки, принимающие препарат Кандесартан-СЗ, должны быть предупреждены об этом до планирования беременности, чтобы они могли обсудить альтернативные варианты терапии со своим лечащим врачом. В случае наступления беременности терапия препаратом Кандесартан-СЗ 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).

*Период грудного вскармливания*

В настоящее время не известно, проникает ли кандесартан в грудное молоко. В связи с возможным нежелательным действием на грудных детей, препарат Кандесартан-СЗ не следует применять в период грудного вскармливания.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Кандесартан-СЗ следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

*Артериальная* гипертензия

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Кандесартан-СЗ составляет 8 мг один раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение АД, рекомендуется увеличить дозу до 16 мг один раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель от начала лечения.

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

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 (1/2 таблетки по 8 мг). Дозу следует титровать в зависимости от терапевтического эффекта препарата.

Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) ограничен (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендуется начинать лечение с суточной дозы 4 мг один раз в сутки (1/2 таблетки по 8 мг). Возможно увеличение дозы при необходимости.

Кандесартан-СЗ противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом (см. раздел «Противопоказания»).

Сопутствующая терапия

Применение препарата Кандесартан-СЗ совместно с диуретиками тиазидного типа (например, гидрохлоротиазид) могут усилить антигипертензивный эффект препарата Кандесартан-СЗ.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза препарата Кандесартан-СЗ составляет 4 мг (1/2 таблетки по 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 «Особые указания»).

Особые группы пациентов

Пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушением функции почек или печени не требуется изменение начальной дозы препарата.

Применение у детей и подростков

Безопасность и эффективность применения препарата Кандесартан-СЗ у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены (см. раздел «Противопоказания»).

Сопутствующая терапия

Кандесартан-СЗ можно назначать совместно с другими средствами, применяемыми при терапии хронической сердечной недостаточности, например, с ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами (см. разделы «Особые указания», «Фармакодинамика»).

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

*Артериальная гипертензия*

Побочные эффекты в ходе клинических исследований носили умеренный и преходящий характер и были сопоставимы по частоте с группой плацебо. Общая частота возникновения побочных эффектов на фоне приёма препарата Кандесартан-СЗ не зависела от дозы препарата, пола и возраста пациента. Частота случаев прекращения терапии в связи с побочными эффектами была сходной при прменении кандесартана цилексетила (3,1 %) и плацебо (3,2 %).

В ходе объединенного анализа данных проведенных исследований сообщалось о следующих побочных эффектах, часто (>1/100) встречавшихся на фоне приёма кандесартана цилексетила. Описанные побочные эффекты наблюдались с частотой хотя бы на 1 % больше, чем в группе плацебо. По этому определению наиболее часто отмечали головокружение/вертиго, головную боль и респираторные инфекции.

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

Частота возникновения побочных реакция в таблицах раздела представлена в следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Класс системы органов** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| Инфекционные и паразитарные заболеваения | Часто  | Респираторные инфекции |
| Нарушения со сторону крови и лимфатической системы | Очень редко | Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз |
| Нарушения со стороны обмена веществ 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 |
| 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 | Ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Часто  | Боль в спине |
| Очень редко | Артралгия, миалгия |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Очень редко | Нарушения функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов (см. раздел «Особые указания») |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Часто  | Слабость  |

Лабораторные показатели: в целом при применении препарата Кандесартан-СЗ 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 гемоглобина. Наблюдалось увеличение концентрации креатинина и мочевины, увеличение содержания калия и уменьшение содержания натрия. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) было отмечено несколько чаще при применении препарата Кандесартан‑СЗ в сравнении с плацебо (1,3 % вместо 0,5 %). При применении препарата Кандесартан-СЗ 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*

Побочные эффекты, выявленные на фоне применения препарата Кандесартан-СЗ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, соответствовали фармакологическим свойствам препарата и зависели от состояния пациента.

В ходе клинических исследований CHARM проводилось сравнение 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 побочных реакций. Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами были гиперкалиемия, выраженное снижение АД и нарушение функции почек. Эти явления были более частыми у пациентов старше 70 лет, пациентов с сахарным диабетом или получающих другие препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в частности, ингибитор АПФ и/или спиронолактон.

В таблице ниже представлены побочные эффекты, 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 |
| Нарушения со стороны обмена веществ 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 |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Очень редко | Тошнота |
| 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 | Ангионевротический отек, 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 путей | Часто  | Нарушения функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов (см. раздел «Особые указания») |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Очень редко | Слабость  |

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

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

*Симптомы*

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

*Лечение*

При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента, приподнять ножной конец кровати. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей плазмы, например, путем внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Выведение кандесартана с помощью гемодиализа маловероятно.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

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 «Противопоказания» и «Особые указания»).

В фармакологических исследованиях было изучено сочетанное применение 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 Р450 не изучено.

Одновременное применение препарата Кандесартан-СЗ 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 концентрацию 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 концентрации 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.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

*Нарушение функции почек*

На фоне терапии препаратом Кандесартан-СЗ, как и при применении других средств, угнетающих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у некоторых пациентов могут отмечаться нарушения функции почек.

При применении препарата Кандесартан-СЗ 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 тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности ограничен (клиренс креатинина менее 15 мл/мин). Таким пациентам следует осторожно титровать дозу препарата Кандесартан-СЗ 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 Кандесартан-СЗ также рекомендуется контролировать содержание калия и концентрацию креатинина.

В клинические исследования препарата 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 побочных эффектов, особенно нарушения функции почек и гиперкалиемии (см. раздел «Побочное действие»). 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 Кандесартан-СЗ 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 кандесартана у пациентов, перенесших пересадку почки, ограничен.

*Артериальная гипотензия*

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии препаратом Кандесартан-СЗ может развиться 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 «Противопоказания»).

*Общая анестезия и хирургия*

У пациентов, получающих антагонисты ангиотензина II, во время проведения общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиться 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 Кандесартан-СЗ, 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 Кандесартан-СЗ не рекомендуется назначать таким пациентам.

*Гиперкалиемия*

Клинический опыт применения других препаратов, влияющих на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, показывает, что одновременное назначение препарата Кандесартан-СЗ 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 Кандесартан-СЗ, может развиваться гиперкалиемия. При назначении препарата Кандесартан-СЗ 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 использовании 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.

**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**

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

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

**ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки по 8 мг, 16 мг и 32 мг.

По 10, 14 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

По 20 таблеток в банку полимерную или во флакон полимерный.

Каждую банку или флакон, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток или 1, 2 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 ℃.

**Хранить в недоступном для детей месте.**

**СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускается по рецепту.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

НАО «Северная звезда», Россия

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2

тел/факс: (812) 309-21-77.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ**

НАО «Северная звезда», Россия

*Юридический адрес предприятия-производителя:*

111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, этаж 2, помещ. 47

*Адрес производителя и принятия претензий:*

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение,
г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2

тел/факс: (812) 309-21-77.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_



**Производится в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice).**

**Заключения о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств выданы Министерством промышленности и торговли Российской Федерации.**

**Сертификат GMP выдан Европейским агентством.**

Цветовая спецификация:

Pantone Black

Pantone 186 C