



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Брискейн.

Международное непатентованное название: кандесартан.

Лекарственная форма: таблетки для приема внутрь.

Состав: каждая таблетка содержит:

Кандесартана циклосетил USP экв. кандесартану 16 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТ₁-подтип).

Код АТХ: C09CA06.

Фармакологическое действие:

Фармакодинамика:

Ангиотензин II - основной гормон ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Кандесартан - селективный антагонист рецепторов ангиотензина II, подтипа 1 (АТ₁-рецепторов), не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), осуществляющий превращение ангиотензина I в ангиотензин II, разрушающий брадикинин, не приводит к накоплению брадикинина или субстанции Р. В результате блокирования АТ₁-рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение концентрации 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 приема первой дозы препарата, а также синдрома отмены (синдром «рикошета») после прекращения терапии.

Начало антигипертензивного действия после приема первой дозы кандесартана циклосетила 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 циклосетил, 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.

Эффективность препарата не зависит от возраста и пола пациентов.

Кандесартана циклосетил увеличивает почечный кровоток и не изменяет или же повышает скорость клубочковой фильтрации, тогда как почечное сосудистое сопротивление и фильтратная фракция снижаются. Прием кандесартана циклосетила 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.

Снижение частоты смертельных исходов или частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности на фоне терапии кандесартаном не зависит от возраста, пола и сопутствующей терапии. Кандесартан также 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 (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$), прием кандесартана способствовал снижению общего периферического сосудистого сопротивления и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме, а также снижению уровня альдостерона.

Фармакокинетика:

Всасывание и распределение.

При всасывании из ЖКТ кандесартана циклосетил посредством эфирного гидролиза быстро превращается в активное вещество - кандесартан, прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста.

Абсолютная биодоступность кандесартана после приема внутрь составляет около 40%. Относительная биодоступность таблетированной формы по сравнению с раствором для приема внутрь составляет приблизительно 34%. Таким образом, расчетная абсолютная биодоступность таблетированной формы препарата составляет 14%. Прием пищи не оказывает значимого влияния на АUC, т.е. пищи существенно не влияет на биодоступность препарата.

Смак в плазме крови достигается через 3-4 ч после приема таблетированной формы препарата. При увеличении дозы в рекомендуемых пределах концентрация кандесартана повышается линейно.

Связывание кандесартана с белками плазмы крови - более 99%. Плазменный объем распределения (Vd) кандесартана составляет 0,1 л/кг.

Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента.

Метаболизм и выведение.

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и с желчью в неизмененном виде и лишь в незначительной степени метаболизируется в печени. Период полувыведения (T_{1/2}) составляет приблизительно 9 ч. Кумуляция кандесартана 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 приеме внутрь радиоактивно-меченого кандесартана около 26% от введенного количества выводится с 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.

Фармакокинетика в особых клинических случаях.

Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента.

Пожилые пациенты.

У пациентов старше 65 лет Смак и АUC кандесартана увеличиваются на 50% и 80%, соответственно, по сравнению с молодыми пациентами. Однако гипотензивный эффект и частота развития побочных эффектов при применении кандесартана не зависят от возраста пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек Смак и АUC кандесартана увеличивались на 50% и 70% соответственно, тогда как T_{1/2} не изменяется по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек и/или находящихся на гемодиализе Смак и АUC кандесартана увеличивались на 50% и 110% соответственно, а T_{1/2} увеличивался в 2 раза.

Пациенты с нарушением функции печени.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени отмечалось повышение АUC кандесартана на 23%. Опыт применения кандесартана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

Показания к применению:

артериальная гипертензия;

хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение ФВЛЖ $\leq 40\%$) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или при непереносимости ингибиторов АПФ.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата;

тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза;

беременность и период грудного вскармливания;

детский и подростковый возраст до 18 лет;

одновременное применение с алискиреном (прямым ингибитором ренина) у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);

одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью: гемодинамически значимый стеноз аортального и/или митрального клапанов; цереброваскулярные нарушения ишемического генеза и ишемическая болезнь сердца (ИБС); гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП); состояние после трансплантации почки, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; первичный гиперальдостеронизм; почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин), гемодиализ; гиперкалиемия; пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК); проведение общей анестезии и хирургических вмешательств (риск развития артериальной гипотензии, вследствие блокады РААС).

Беременность и период лактации:

Препарат Брискейн противопоказан к применению при беременности в связи с тем, что кандесартан оказывает прямое воздействие на РААС, может вызывать нарушения развития плода или оказывать негативное воздействие на новорожденного, вплоть до летального исхода.

Если беременность выявлена в период лечения препаратом Брискейн, необходимо немедленно отменить препарат. При планировании беременности необходимо перевести пациентку на адекватную терапию, разрешенную для применения при беременности.

Новорожденные, матери которых принимали кандесартан в течение беременности, должны находиться под медицинским наблюдением из-за вероятности развития артериальной гипотензии.

Неизвестно, выделяется ли кандесартан с грудным молоком. Не следует применять препарат Брискейн во время грудного вскармливания. Следует прекратить грудное вскармливание при необходимости применения препарата у матери.

Способ применения и дозы:

Препарат Брискейн следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Артериальная гипертензия.

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Брискейн составляет 8 мг один раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение АД, рекомендуется увеличить дозу до 16 мг один раз в сутки. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить артериальное давление после 4 недель приема препарата Брискейн в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг один раз в сутки.

Терапия должна корректироваться в соответствии с уровнем артериального давления. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель от начала лечения. В случае если терапия препаратом Брискейн не приводит к снижению артериального давления 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 составляет 4 мг (¼ таблетки по 16 мг).

Дозу следует титровать в зависимости от терапевтического эффекта препарата.

Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) ограничен.

Пациенты с нарушением функции печени.

Начальная суточная доза у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести составляет 4 мг один раз в сутки (¼ таблетки по 16 мг). Возможно увеличение дозы при необходимости. Брискейн противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестазом.

Сопутствующая терапия.

Применение препарата Брискейн совместно с диуретиками тиазидного типа (например, гидрохлортиазид) может усилить антигипертензивный эффект.

Гиповолемия.

Рекомендуемая начальная доза препарата Брискейн составляет 4 мг один раз в сутки (¼ таблетки по 16 мг).

Хроническая сердечная недостаточность.

Рекомендуемая начальная доза препарата Брискейн составляет 4 мг (¼ таблетки по 16 мг) один раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг один раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем ее удвоения с интервалами не менее 2 недель.

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 кандесартана у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены.

Сопутствующая терапия.

Брискейн можно назначать совместно с другими средствами, применяемыми при терапии хронической сердечной недостаточности, например, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами.

Побочные действия:

Инфекционные заболевания: часто - респираторные инфекции.

Со стороны системы кроветворения: очень редко - лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Со стороны обмена веществ: редко - гиперкалиемия, гипонатриемия.

Со стороны нервной системы: нечасто - головокружение/вертиго, головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - выраженное снижение АД.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко - тошнота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - повышение уровня печеночных ферментов, нарушение функции печени, гепатит.

Со стороны дыхательной системы: очень редко - кашель.

Со стороны кожи и подкожных тканей: кожный зуд.

Аллергические реакции: очень редко - ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - боль в спине; очень редко - артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко - нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов.

Со стороны лабораторных показателей: возможно - небольшое снижение гемоглобина, повышение концентрации креатинина и мочевины, повышение содержания калия и уменьшение содержания натрия.

Общие реакции: часто - слабость.

Передозировка:

Симптомы: анализ фармакологических свойств препарата позволяет предположить, что основным проявлением передозировки может быть клинически выраженное снижение артериального давления и головокружение. Были описаны отдельные случаи передозировки препарата (до 672 мг кандесартана циклосетила), 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 крови, например, путем внутривенного введения 0,9% раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты.

Кандесартан не выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами:

Противопоказано одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Есть данные, что совместное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II может приводить к усилению побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек, в частности у пациентов с диабетической нефропатией. Поэтому одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

При применении кандесартана с гидрохлортиазидом, варфарином, дигоксином, пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоногестрел), глиценкламидом, 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 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 концентрацию калия в сыворотке крови (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

При совместном 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 совместном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ацетилсалициловой кислоты (более 3 г в 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 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 тщательно контролировать функцию почек после начала комбинированной терапии и периодически на фоне такой терапии.

Особые указания:

Нарушение функции почек.

На фоне терапии препаратом Брискейн, как и при применении других лекарственных препаратов, влияющих или действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), в некоторых случаях возможно развитие нарушения функции почек.

При применении препарата Брискейн у пациентов с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью тяжелой степени (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) рекомендуется регулярно контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови. Клинический опыт применения препарата у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) ограничен. При применении препарата Брискейн у таких пациентов необходимо подбирать дозу препарата Брискейн под контролем АД.

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

Отсутствуют данные о применении препарата Брискейн при ХСН с концентрацией креатинина более 265 мкмоль/л (3 мг/мл).

Гемодиализ.

Во время проведения гемодиализа АД может быть особенно чувствительно к блокаде АТ₁-рецепторов в результате уменьшения ОЦК и активации РААС. Поэтому пациентам, находящимся на гемодиализе, необходимо контролировать АД и осуществлять индивидуальный подбор дозы препарата Брискейн в соответствии с показателями АД.

Одновременное применение с ингибиторами АПФ при ХСН.

При одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск развития побочных эффектов, особенно нарушение функции почек и гиперкалиемия. Следует контролировать клиническое состояние пациентов и соответствующие лабораторные показатели.

Стеноз почечной артерии.

Препараты, влияющие на РААС (например, ингибиторы АПФ), могут привести к повышению концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки. Аналогичного эффекта можно ожидать при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Трансплантация почки.

Опыт применения препарата Брискейн у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Артериальная гипотензия.

У пациентов с ХСН при применении препарата Брискейн может развиваться артериальная гипотензия. Также возможно развитие артериальной гипотензии у пациентов с дефицитом ОЦК, например, при применении диуретиков в высоких дозах. В этом случае перед применением препарата Брискейн рекомендуется провести коррекцию ОЦК.

Общая анестезия и/или хирургические вмешательства.

У пациентов, получающих антагонисты ангиотензина II, во время общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиваться артериальная гипотензия в результате блокады РААС. В редких случаях артериальная гипотензия может быть выраженной, требующей в/в введения жидкости и/или вазопрессорных веществ.

Стеноз аортального и/или митрального клапанов или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

При применении препарата Брискейн у пациентов с ГОКМП или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапанов следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм.

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными средствами, влияющими на РААС, поэтому применять препарат Брискейн у категории группы пациентов не рекомендуется.

Гиперкалиемия.

Одновременное применение препарата Брискейн с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут повысить содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин), может привести к развитию гиперкалиемии у пациентов с артериальной гипертензией.

Гиперкалиемия может развиваться и у пациентов с ХСН, принимающих препарат Брискейн. На фоне терапии препаратом Брискейн у пациентов с ХСН рекомендуется проводить периодический контроль содержания калия в сыворотке крови, особенно при одновременном применении ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, триамтерен, амилорен).

Общие.

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек преимущественно зависят от активности РААС (например, пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к препаратам, действующим на РААС. Применение подобных препаратов сопровождается у этих пациентов резкой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией и реже - острой почечной недостаточностью. Возможность развития перечисленных эффектов не исключена и при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Резкое снижение АД у пациентов с ишемической кардиопатией, цереброваскулярными заболеваниями ишемического генеза при применении любых гипотензивных средств, может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Использование в педиатрии.

Безопасность и эффективность применения препарата Брискейн у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

При возникновении нежелательных эффектов со стороны ЦНС при терапии препаратом Брискейн следует соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

Форма выпуска:

Таблетки для приема внутрь 16 мг. 10 таблеток в каждом блистере алу-алу. 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения:

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

36 месяцев. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска:

По рецепту врача.



Произведено для:

SPEY MEDICAL LTD.

Лондон, Великобритания

Производитель:

Аристофарма Лтд.,

Бангладеш.