Склад

діючі речовини: candesartan, hydrochlorothiazide;

1 таблетка містить кандесартану цилексетилу у перерахуванні на 100 % речовину — 16 мг, гідрохлортіазиду у перерахуванні на 100 % речовину — 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; кальцію кармелоза; гідроксипропілцелюлоза; поліетиленгліколь (ПЕГ 8000); магнію стеарат; заліза оксид червоний (Е 172); заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки від світло-рожевого до рожевого кольору, круглої форми, двоопуклі. Допускається присутність вкраплень більш інтенсивного кольору.

Фармакотерапевтична група

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II.

Блокатори рецепторів ангіотензину II та діуретики. Кандесартан та діуретики.

Код АТХ C09D A06.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Ангіотензин II є основним вазоактивним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і відіграє роль у патофізіології гіпертонії та інших серцево-судинних розладах. Він також відіграє роль у патогенезі гіпертрофії органів та пошкодження органів-мішеней. Основні фізіологічні ефекти ангіотензину II, такі як звуження судин, стимуляція альдостерону, регулювання водно-сольового гомеостазу та стимуляція росту клітин, опосередковуються через рецептори типу 1 (AT_1).

Кандесартану цилексетил є проліками, що швидко перетворюються на активну речовину — кандесартан — шляхом складноефірного гідролізу під час абсорбції з травного тракту. Кандесартан є селективним антагоністом AT_1-рецепторів

ангіотензину II з міцним зв’язуванням та повільною дисоціацією з ними. Він не має активності агоніста.

Кандесартан не впливає на ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) та інші ферментні системи, що зазвичай асоціюється із застосуванням інгібіторів АПФ, оскільки немає впливу на розпад кінінів на інші субстанції, такі як субстанція Р. Антагоністи ангіотензину II фактично не викликають кашель. Кандесартан не зв’язується та не блокує рецептори інших гормонів та іонні канали. Антагонізм рецепторів AT_1 призводить до дозозалежного підвищення рівнів реніну плазми, рівнів ангіотензину I та ангіотензину II, а також до зниження концентрації альдостерону у плазмі.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ).

Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать, що існує кумулятивний дозозалежний взаємозв’язок між застосуванням гідрохлортіазиду та виникненням НМРШ. Одне дослідження включало 71 533 випадки базальноклітинної карциноми (БКК) і 8 629 випадків плоскоклітинної карциноми (ПКК), при цьому в групах контролю було 1 430 833 і 172 462 пацієнти відповідно. Прийом гідрохлортіазиду в великій кількості (в сумі ≥50 000 мг) був пов’язаний зі скоригованим співвідношенням ризиків (СР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): діапазон 1,23–1,35) для БКК і 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) для ПКК. Чіткий взаємозв’язок між сумарною дозою та результатами спостерігався як для БКК, так і для ПКК. Інше дослідження показало можливий взаємозв’язок між розвитком раку губи (ПКК) та впливом гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи було зіставлено із 63 067 випадками контрольної популяції з використанням вибіркової стратегії набору ризиків. Було продемонстровано кумулятивний дозозалежний взаємозв’язок зі скоригованим СР від 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6) до СР 3,9 (3,0–4,9) для високої сумарної дози (~25 000 мг) та СР 7,7 (5,7–10,5) для найвищої сумарної дози (~100 000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив кандесартану цилексетилу у дозі 16 мг один раз на добу на захворюваність і летальність від серцево-судинних захворювань вивчали 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 знизився 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 спостерігалося. Гідрохлортіазид блокує реабсорбцію натрію, головним чином у дистальних ниркових канальцях, та сприяє виведенню натрію, хлоридів та води. Ниркове виведення калію та магнію підвищується залежно від дози препарату, тоді як кальцій реабсорбується більшою мірою.

Гідрохлортіазид знижує об’єм плазми і позаклітинної рідини та зменшує хвилинний серцевий викид та артеріальний тиск. При тривалій терапії знижений периферичний опір сприяє зниженню артеріального тиску.

Клінічні дослідження показали, що тривале лікування гідрохлортіазидом знижує ризик серцево-судинної захворюваності та смертності.

Кандесартан та гідрохлортіазид мають адитивний антигіпертензивний ефект. У пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію, кандесартан в комбінації з гідрохлортіазидом призводить до ефективного та довготривалого зниження артеріального тиску без рефлекторного підвищення частоти серцевих скорочень. Інформація щодо серйозної або надмірної гіпотензії після прийому першої дози або синдрому відміни відсутні. Після застосування дози кандесартану в комбінації з гідрохлортіазидом одноразово початок антигіпертензивного ефекту зазвичай настає у межах 2 годин. При постійному лікуванні оптимальне зниження артеріального тиску досягається у межах чотирьох тижнів та зберігається при довготривалому лікуванні. Кандесартан в комбінації з гідрохлортіазидом при прийомі один раз на добу забезпечує ефективне та рівномірне зниження артеріального тиску протягом > 24 годин з невеликою різницею між максимальним та мінімальним ефектами між прийомами доз. Ефективність кандесартану в комбінації з гідрохлортіазидом не залежить від віку та статі пацієнтів.

У дослідженні кандесартан в комбінації з гідрохлортіазидом у дозі 16 мг/12,5 мг один раз на добу спричиняв більше зниження артеріального тиску та досягнення контролю над ним у значно більшої кількості пацієнтів порівняно з комбінацією лозартану/гідрохлортіазиду у дозі 50 мг/12,5 мг один раз на добу.

Було відзначено, що частота побічних явищ, особливо кашлю, була нижчою при застосуванні кандесартану в комбінації з гідрохлортіазидом, ніж на тлі лікування комбінацією інгібіторів АПФ та гідрохлортіазиду.

На сьогодні відсутні дані щодо застосування кандесартану цилексетилу/гідрохлортіазиду пацієнтам із захворюванням нирок/нефропатією, зниженням функції лівого шлуночка/ застійною серцевою недостатністю та станом після перенесеного інфаркту міокарда.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл

Кандесартану цилексетил. Після перорального застосування кандесартану цилексетил перетворюється на активну речовину кандесартан. Абсолютна біодоступність становить 40 %. Середня пікова концентрація у сироватці крові (С

$_{max}$) досягається через 3–4 години після прийому таблетки. Концентрація кандесартану у сироватці зростає лінійно з підвищенням доз у межах терапевтичного діапазону. Суттєвої різниці у фармакокінетиці кандесартану не спостерігалося в залежності від статі. Прийом їжі суттєво не впливає на такий показник, як площа під кривою «концентрація в сироватці — час» (AUC).

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

Гідрохлортіазид швидко абсорбується з травного тракту з абсолютною біодоступністю 70 %. Прийом їжі покращує абсорбцію приблизно на 15 %. Біодоступність може знижуватися у пацієнтів із серцевою недостатністю та вираженими набряками.

Зв’язування гідрохлортіазиду з протеїнами плазми становить близько 60 %. Видимий об’єм розподілу — близько 0,8 л/кг.

Метаболізм та виведення

Кандесартану цилексетил. Кандесартан головним чином виводиться у незміненому стані з сечею та жовчю і лише невеликою мірою метаболізується печінкою (CYP2C9). Наявні дослідження взаємодії вказують на відсутність впливу на CYP2C9 та CYP3A4. З огляду на дані *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. Кумуляції препарату після повторного багаторазового прийому доз не відбувається. Період напіввиведення кандесартану після прийому кандесартану цилексетилу у комбінації з гідрохлортіазидом залишається незміненим. Спостерігається підвищення показника AUC (15–18 %) та C_{max} (23–24 %) кандесартану при застосуванні разом з гідрохлортіазидом, але це не має клінічного значення. Крім того, перед переходом на застосування кандесартану в комбінації з гідрохлортіазидом 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/хв/кг, а нирковий кліренс — приблизно 0,19 мл/хв/кг. Виведення кандесартану нирками відбувається як шляхом гломерулярної фільтрації, так і шляхом активної тубулярної секреції. Після прийому пероральної дози ^{14}С-маркованого кандесартану цилексетилу приблизно 26 % дози виводиться з сечею у вигляді кандесартану та 7 % — у вигляді неактивного метаболіту, тоді як приблизно 56 % дози виявляється у фекаліях у вигляді кандесартану та 10 % — у вигляді

неактивного метаболіту.

Гідрохлортіазид не метаболізується і виводиться в основному у незміненому вигляді шляхом гломерулярної фільтрації та активної тубулярної секреції. Кінцевий період напіввиведення становить 8 годин. Приблизно 70 % дози, прийнятої перорально, виводиться з сечею протягом 48 годин. Період напіввиведення гідрохлортіазиду залишається незміненим у разі застосування у комбінації з кандесартану цилексетилом. Додаткової кумуляції гідрохлортіазиду після прийому повторних доз комбінації порівняно з монотерапією не відбувається.

Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів

Кандесартану цилексетил. В осіб літнього віку (понад 65 років) C_{max} та AUC кандесартану підвищені приблизно на 50 % та 80 % відповідно порівняно з молодшими суб'єктами. Проте реакція артеріального тиску та частота виникнення побічних ефектів після прийому дози кандесартану в комбінації з гідрохлортіазидом однакові у молодих пацієнтів та осіб літнього віку.

У пацієнтів з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами з нормальною нирковою функцією, максимальна концентрація та площа під кривою «концентрація — час» для кандесартану підвищувались після багаторазового прийому доз приблизно на 50 % та 70 % відповідно, проте період напіввиведення залишався незмінним. Відповідні зміни у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю становили приблизно 50 % та 110 % відповідно. Кінцевий період напіввиведення кандесартану був приблизно вдвічі більший у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Фармакокінетика у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі, була такою ж, як у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

Показник AUC кандесартану у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, був подібним до того, що спостерігався у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

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

Гідрохлортіазид. Кінцевий період напіввиведення гідрохлортіазиду збільшується у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Показання

Для лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів у випадках, коли артеріальний тиск не контролюється належним чином шляхом застосування монотерапії кандесартану цилексетилом або гідрохлортіазидом.

Протипоказання

Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, або до сульфаніламідних похідних діючих речовин (гідрохлортіазид є похідною сполукою сульфаніламідів).

Період вагітності та годування груддю.

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв/1,73 м^2 площі поверхні тіла).

Тяжка печінкова недостатність та/або застій жовчі.

Стійка гіпокаліємія або гіперкальціємія.

Подагра.

Пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказане супутнє застосування кандесартану в комбінації з гідрохлортіазидом з лікарськими засобами, що містять аліскірен (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Лікарські засоби, які застосовували у клінічних фармакокінетичних дослідженнях, включають варфарин, дигоксин, пероральні контрацептиви (тобто етинілестрадіол/левоноргестрел), глібенкламід та ніфедипін. Згідно з результатами цих досліджень, не було виявлено клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій.

Ефект виснаження калію при застосуванні гідрохлортіазиду може бути посилений іншими лікарськими засобами, пов’язаними із втратою калію і розвитком гіпокаліємії (наприклад, інші калійуретичні діуретики, проносні засоби, амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G натрію, похідні саліцилової кислоти, стероїди, адренокортикотропний гормон [АКТГ]).

Одночасне застосування комбінованого лікарського засобу Касарк® Н та калійзберігаючих діуретиків, добавок калію або замінників солі чи інших лікарських засобів, які можуть збільшити рівень калію в сироватці крові

(наприклад, гепарин натрію), може призвести до збільшення рівня калію в сироватці крові. При необхідності слід проводити моніторинг рівня калію (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіпокаліємія, спричинена діуретиками, і гіпомагніємія створюють умови для розвитку можливих кардіотоксичних ефектів глікозидів наперстянки та антиаритмічних засобів. Саме тому рекомендується періодично визначати рівень калію у сироватці крові при одночасному застосуванні лікарського засобу Касарк ® Н з такими лікарськими засобами, а також з препаратами, що можуть спровокувати піруетну шлуночкову тахікардію:

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторoперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (наприклад бепридил, цизаприд, дифенаміл, еритроміцин IV, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін IV).

При супутньому застосуванні літію з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або гідрохлортіазидом було зареєстровано випадки оборотного збільшення концентрації літію в сироватці крові і токсичності. Аналогічний ефект також спостерігався при застосуванні антагоністів рецептора ангіотензину II (АРАII). Не рекомендується застосування кандесартану і гідрохлортіазиду з літієм. Якщо така комбінація лікарських засобів є необхідною, рекомендується проводити ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові.

При одночасному застосуванні АРАII з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (тобто селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г/добу) та неселективними НПЗП) може спостерігатися зниження антигіпертензивного ефекту.

Як і у разі застосування з інгібіторами АПФ, супутнє застосування АРАII та нестероїдних протизапальних засобів може призвести до підвищеного ризику погіршення функції нирок, включаючи можливий розвиток гострої ниркової недостатності, а також збільшення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із хронічною зниженою функцією нирок. Дану комбінацію лікарських засобів слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини, також слід моніторити функції нирок після початку супутньої терапії та періодично протягом певного

часу після лікування.

НПЗП знижують сечогінний, натрійуретичний і антигіпертензивний ефект гідрохлортіазиду.

Колестипол або холестирамін зменшують абсорбцію гідрохлортіазиду.

Гідрохлортіазид може посилювати недеполяризуючий ефект міорелаксантів (наприклад тубокурарину).

Тіазидні діуретики можуть підвищувати рівень кальцію у сироватці крові за рахунок зниження його екскреції. При необхідності призначення добавок кальцію або вітаміну D слід контролювати сироваткові рівні кальцію та відповідним чином корегувати дозу.

Тіазидні діуретики можуть посилювати гіперглікемічний ефект бета-блокаторів і діазоксиду.

Антихолінергічні засоби (наприклад атропін, біпериден) можуть збільшити біодоступність тіазидних діуретиків шляхом зменшення моторики шлунково-кишкового тракту і швидкості випорожнення шлунка.

Тіазидні діуретики можуть збільшити ризик побічних ефектів амантадину.

Тіазидні діуретики можуть знижувати ниркову екскрецію цитотоксичних лікарських засобів (наприклад циклофосфаміду, метотрексату) та потенціювати їх мієлосупресорні ефекти.

При одночасному прийомі алкоголю, барбітуратів або анестетиків може загострюватися ортостатична гіпотензія.

Застосування тіазидних діуретиків може призвести до порушення толерантності до глюкози. Необхідно провести корекцію дози протидіабетичних лікарських засобів, у тому числі інсуліну. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик розвитку молочнокислого ацидозу, викликаного можливою функціональною нирковою недостатністю, пов’язаною з дією гідрохлортіазиду.

Гідрохлортіазид може спричинити зниження реакції артерій на пресорні аміни (такі як адреналін), але є недостатнім для виключення пресорного ефекту.

Гідрохлортіазид може збільшити ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні високих доз йодовмісних контрастних засобів.

Супутнє застосування циклоспорину може збільшити ризик розвитку гіперурикемії та ускладнень типу подагри.

Супутнє застосування баклофену, аміфостину, трициклічних антидепресантів або нейролептиків може призвести до посилення антигіпертензивного ефекту та може спровокувати розвиток артеріальної гіпотензії.

Згідно з даними клінічних досліджень, подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що виникає в результаті комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену, пов’язана з більш високою частотою виникнення побічних ефектів, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням одного лікарського засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Особливості щодо застосування

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують дані про те, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). В результаті виникає подвійна блокада РААС, саме тому комбіноване застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо застосування терапії подвійної блокади абсолютно необхідне, її слід проводити тільки під наглядом фахівця і за умови частого ретельного контролю функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Пацієнтам з діабетичною нефропатією не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II.

Порушення функції нирок

Як і при застосуванні інших препаратів, що пригнічують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, у схильних до цього пацієнтів, які приймають комбінований лікарський засіб Касарк® Н, можна очікувати зміни функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Трансплантація нирки

Недостатньо клінічних даних щодо застосування лікарського засобу Касарк® Н пацієнтам, які перенесли трансплантацію нирки.

Стеноз ниркової артерії

У пацієнтів з двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки застосування лікарських засобів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, включаючи антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРАІІ), може збільшити рівень сечовини крові та креатиніну сироватки крові.

Зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК)

У пацієнтів зі зменшенням ОЦК та/або гіповолемією може розвинутися симптоматична артеріальна гіпотензія, як і при застосуванні лікарських засобів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Таким чином, не рекомендується застосування лікарського засобу Касарк® Н, доки цей стан не буде відкоригований.

Анестезія та хірургічні втручання

Під час анестезії та хірургічних втручань у пацієнтів, які отримували АРАІІ, може розвинутися артеріальна гіпотензія за рахунок блокади ренін-ангіотензинової системи. Дуже рідко при розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії може бути необхідне застосування внутрішньовенних рідин та/або вазопресорів.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки тіазидні діуретики слід застосовувати з обережністю, оскільки незначні зміни балансу рідини і електролітів можуть прискорити розвиток печінкової коми. Відсутні дані клінічного досвіду застосування лікарського засобу Касарк® Н пацієнтам із порушенням функції печінки.

Стеноз аортального та мітрального клапанів (обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія)

Як і в разі застосування інших вазодилататорів, слід бути особливо обережним при застосуванні пацієнтам з гемодинамічно значущим стенозом аорти чи мітрального клапана або з обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не реагують на антигіпертензивні препарати, що діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Тому цій групі пацієнтів не рекомендується застосування комбінованого лікарського засобу Касарк® Н.

Порушення електролітного балансу

Періодично слід визначати рівень електролітів сироватки крові через відповідні проміжки часу. Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, може призвести до дисбалансу рідини або електролітів (гіперкальціємія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія та гіпохлоремічний алкалоз).

Тіазидні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею і можуть призвести до епізодичних та злегка підвищених концентрацій кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. В такому випадку слід припинити прийом тіазидних діуретиків до проведення дослідження функції паращитовидної залози.

Гідрохлортіазид дозозалежно збільшує екскрецію калію з сечею, що може призвести до розвитку гіпокаліємії. В поєднанні з кандесартану цилексетилом цей ефект гідрохлортіазиду менш очевидний. Ризик розвитку гіпокаліємії може бути вищим у пацієнтів з цирозом печінки, у пацієнтів з підвищеним діурезом, у пацієнтів з неадекватним пероральним прийомом електролітів та у пацієнтів, які отримують супутню терапію кортикостероїдами або адренокортикотропним гормоном (АКТГ).

Гостра респіраторна токсичність

Дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром. Після прийому гідрохлортіазиду повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, гідрохлортіазид слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлортіазиду.

Застосування кандесартану цилексетилу може спричинити розвиток гіперкаліємії, особливо при наявності серцевої недостатності та/або порушеннях функції нирок. Одночасне застосування комбінованого лікарського засобу Касарк ® Н та інгібіторів АПФ, аліскірену, калійзберігаючих діуретиків, добавок калію або замінників солі чи інших лікарських засобів, які можуть збільшити рівень калію в сироватці крові (наприклад, гепарин натрію), може призвести до збільшення рівня калію в сироватці крові. При необхідності слід проводити моніторинг рівня калію.

Тіазидні діуретики також підвищують екскрецію магнію з сечею, що може призвести до розвитку гіпомагніємії.

Вплив на метаболізм та ендокринну систему

Застосування тіазидних діуретиків може призвести до порушення толерантності до глюкози. Необхідно провести корекцію дози протидіабетичних лікарських засобів, в тому числі інсуліну. Під час лікування тіазидними діуретиками може проявитися латентний цукровий діабет. Підвищення рівня холестерину і тригліцеридів пов’язане із застосуванням тіазидних діуретиків. Проте при застосуванні доз, що містяться в комбінованому лікарському засобі Касарк® Н, спостерігалися лише незначні ефекти. Тіазидні діуретики збільшують концентрацію сечової кислоти в сироватці крові і можуть спровокувати розвиток подагри у схильних до неї пацієнтів.

Фотосенсибілізація

Під час застосування тіазидних діуретиків були зареєстровані випадки реакцій фотосенсибілізації (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні реакції фоточутливості рекомендується припинити лікування. Якщо необхідно провести повторний курс лікування, рекомендується захист ділянок тіла, що зазнали впливу сонячного або штучного УФ-випромінювання.

Немеланомний рак шкіри

У двох епідеміологічних дослідженнях, що ґрунтуються на даних Данського національного реєстру онкологічних захворювань, був виявлений підвищений ризик виникнення немеланомного раку шкіри (НМРШ) [базальноклітинної карциноми (БКК) та плоскоклітинної карциноми (ПКК)] при застосуванні вищих сумарних доз гідрохлортіазиду.

Фотосенсибілізуюча дія гідрохлортіазиду може бути ймовірним механізмом розвитку НМРШ.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома

Сульфонаміди або похідні сульфаніламіду можуть спричинити ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів після початку прийому препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування полягає в якнайшвидшому припиненні прийому препарату. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може знадобитися невідкладне медикаментозне або хірургічне лікування. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати алергію на сульфонаміди або пеніцилін в анамнезі.

Пацієнти, які приймають гідрохлортіазид, мають бути проінформовані про ризик виникнення немеланомного раку шкіри; також їм рекомендується періодично перевіряти стан шкіри на наявність нових уражень і негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Для мінімізації ризику виникнення раку шкіри пацієнтам потрібно порадити проведення профілактичних заходів, таких як обмеження впливу сонячного світла та УФ-випромінювання, а в разі впливу цих факторів — попередити пацієнтів про необхідність адекватного захисту шкіри. При появі будь-яких підозрілих уражень шкіри необхідно негайно провести обстеження, в тому числі гістологічні дослідження біопсійного матеріалу. Пацієнтам із НМРШ в анамнезі може бути доцільним переглянути застосування гідрохлортіазиду (див. розділ «Побічні реакції»).

Загальні стани

У пацієнтів, у яких судинний тонус і функція нирок залежать переважно від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад у хворих з тяжкою застійною серцевою недостатністю або первинною нирковою недостатністю, у тому числі зі стенозом ниркової артерії), лікування лікарськими засобами, що впливають на цю систему, включаючи АРАІІ, було пов’язане з розвитком гострої артеріальної гіпотензії, азотемії, олігурії або, рідше, гострої ниркової недостатності. Як і в разі застосування будь-якого антигіпертензивного лікарського засобу, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною кардіопатією або ішемічними цереброваскулярними захворюваннями може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Реакції гіперчутливості до гідрохлортіазиду можуть виникнути як за наявності в анамнезі пацієнта алергії або бронхіальної астми, так і без, проте вони більш імовірні у пацієнтів з такими захворюваннями.

При застосуванні тіазидних діуретиків було зафіксовано випадки загострення або розвитку системного червоного вовчака.

Антигіпертензивний ефект лікарського засобу Касарк® Н можна підвищити за рахунок застосування інших гіпотензивних засобів.

Цей лікарський засіб, як допоміжну речовину, містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, вродженою недостатністю лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей лікарський засіб.

Вагітність

Антагоністи рецепторів ангіотензину II не слід приймати у період вагітності. Окрім тих випадків, коли терапія АРАІІ є необхідною, пацієнтам, які планують

вагітність, слід замінити ці препарати на альтернативні антигіпертензивні лікарські засоби, що мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. При діагностиці вагітності слід негайно припинити прийом АРАІІ і за потреби розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Застосування у період вагітності та годування груддю

Наявні дані щодо застосування лікарського засобу Касарк® Н вагітним жінкам дуже обмежені. Цих даних недостатньо, щоб зробити висновки про потенційний ризик для плода, якщо препарат застосовувати під час І триместру. У людей плодова ниркова перфузія, яка залежить від розвитку ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, починається у ІІ триместрі. Отже, ризик для плода підвищується, якщо приймати Касарк® Н під час ІІ або ІІІ триместрів вагітності. Застосування протягом ІІ і ІІІ триместрів вагітності лікарських засобів, що діють безпосередньо на ренін-ангіотензинову систему, може спричинити шкоду плоду та новонародженому (гіпотензію, ниркову дисфункцію, олігурію та/або анурію, олігогідрамніон, гіпоплазію черепа, затримку внутрішньоматкового розвитку) аж до летального наслідку. Описані випадки гіпоплазії легенів, аномалій обличчя та контрактур кінцівок. Дослідження на тваринах із застосуванням кандесартану цилексетилу продемонстрували ушкодження нирок у плода протягом пізніх термінів вагітності та у новонароджених. Цей механізм вважається фармакологічно опосередкованим через вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Гідрохлортіазид може зменшувати об’єм плазми, а також матково-плацентарний кровотік. Він також може спричиняти неонатальну тромбоцитопенію. Враховуючи фармакологічний механізм дії гідрохлортіазиду, його застосування під час ІІ і ІІІ триместрів може погіршувати фето-плацентарну перфузію і зумовлювати фетальні та неонатальні ефекти на зразок жовтяниці, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенії.

Гідрохлортіазид не слід застосовувати для лікування гестаційного набряку, гестаційної артеріальної гіпертензії чи прееклампсії через ризик зниження об’єму плазми та плацентарної гіпоперфузії без сприятливого впливу на перебіг захворювання.

Гідрохлортіазид не слід застосовувати для лікування есенціальної гіпертензії вагітним жінкам, за винятком рідкісних випадків, коли не можна застосувати інше лікування.

Враховуючи наведене вище, Касарк® Н протипоказаний у період вагітності. Якщо вагітність визначена під час лікування, застосування лікарського засобу

Касарк® Н слід припинити.

Невідомо, чи проникає кандесартану цилексетил у молоко, але через наявність потенційної небажаної дії на грудних немовлят Касарк® Н не слід застосовувати у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Не було проведено ніяких досліджень щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. При керуванні транспортними засобами та іншими механізмами слід враховувати, що під час застосування лікарського засобу Касарк® Н іноді можуть виникати запаморочення або стомленість.

Спосіб застосування та дози

Дозування для лікування гіпертонічної хвороби

Рекомендована доза комбінованого лікарського засобу Касарк® Н — 1 таблетка на добу.

Рекомендується титрувати дозу окремих компонентів (кандесартану цилексетилу і гідрохлортіазиду). В клінічній практиці можна розглядати прямий перехід від монотерапії до прийому комбінованого лікарського засобу Касарк® Н. При переході з монотерапії гідрохлортіазидом рекомендується поступово підбирати дозу кандесартану цилексетилу. Комбінований лікарський засіб Касарк® Н можна призначати пацієнтам, у яких артеріальний тиск не контролюється належним чином при застосуванні монотерапії кандесартану цилексетилом чи гідрохлортіазидом або при застосуванні комбінації кандесартану з гідрохлортіазидом в більш низьких дозах.

Антигіпертензивний ефект зазвичай досягається протягом 4 тижнів після початку лікування.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку не потрібно коригувати дозу.

Пацієнти зі зменшеним об’ємом циркулюючої крові (ОЦК)

Пацієнтам з ризиком розвитку артеріальної гіпотензії, наприклад пацієнтам з можливим зменшенням ОЦК, рекомендується поступово підбирати дозу

кандесартану цилексетилу (для таких пацієнтів початкова доза кандесартану цилексетилу може становити 4 мг).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам з легким та помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30– 80 мл/хв/1,73 м^2 площі поверхні тіла) рекомендується поступовий підбір дози препарату.

Хворим з тяжкою нирковою недостатністю протипоказано застосовувати комбінований лікарський засіб Касарк® Н (кліренс креатиніну <30 мл/хв/1,73 м^2 площі поверхні тіла) (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з недостатністю печінкової функції

Пацієнтам з хронічними захворюваннями печінки легкого та середнього ступеня тяжкості рекомендується поступовий підбір дози кандесартану цилексетилу. Хворим з тяжкою печінковою недостатністю і/або холестазом протипоказано застосовувати комбінований лікарський засіб Касарк® Н (див. розділ «Протипоказання»).

Спосіб застосування

Пероральне застосування.

Комбінований лікарський засіб Касарк® Н можна приймати незалежно від прийому їжі.

Біодоступність кандесартану не залежить від прийому їжі.

Відсутні дані стосовно клінічно значущого зв’язку між гідрохлортіазидом та прийомом їжі.

Діти

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Касарк® Н дітям (від народження до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування

Симптоми

З огляду на фармакологічний аналіз, основним проявом передозування кандесартану цилексетилу може бути симптоматична артеріальна гіпотензія та запаморочення. В окремих звітах щодо випадків передозування (до 672 мг кандесартану цилексетилу) відновлення пацієнта відбулось без ускладнень.

Основним проявом передозування гідрохлортіазидом є гостра втрата рідини та електролітів. Також можуть спостерігатися такі симптоми, як запаморочення, артеріальна гіпотензія, спрага, тахікардія, шлуночкові аритмії, в’ялість/порушення свідомості та судоми м’язів.

Лікування

Немає конкретної інформації щодо ведення пацієнтів при передозуванні комбінованого лікарського засобу Касарк® Н. Проте в разі передозування запропоновано нижчезазначені заходи.

При певних показаннях слід викликати блювання або провести промивання шлунка. Якщо виникає симптоматична артеріальна гіпотензія, необхідно розпочати симптоматичне лікування і контролювати основні показники стану організму. Пацієнта слід покласти на спину, трохи піднявши нижні кінцівки. Якщо цього недостатньо, необхідно збільшити об’єм плазми крові шляхом інфузії ізотонічного сольового розчину. Слід перевірити та при необхідності відкоригувати сироватковий рівень електролітів і кислотно-лужний баланс. Якщо зазначених вище заходів недостатньо, можна ввести симпатоміметики.

Кандесартан не можна вивести з організму за допомогою гемодіалізу. Також невідомо, яка частина гідрохлортіазиду виводиться шляхом гемодіалізу.

Побічні ефекти

Згідно з даними контрольованих клінічних досліджень, при застосуванні комбінації кандесартану цилексетилу/гідрохлортіазиду побічні реакції були легкими та тимчасовими. Припинення терапії під час дослідження через побічні ефекти було подібним при застосуванні комбінації кандесартану цилексетилу/гідрохлортіазиду (2,3–3,3 %) і плацебо (2,7–4,3 %).

Згідно з даними клінічних досліджень, при застосуванні комбінованого лікарського засобу кандесартану цилексетилу/гідрохлортіазиду несприятливі реакції були такими ж, як і при застосуванні кандесартану цилексетилу і/або гідрохлортіазиду.

У таблиці 1 представлено побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні кандесартану цилексетилу, згідно з даними клінічних досліджень та постреєстраційного досвіду. В узагальненому аналізі даних клінічних досліджень за участю пацієнтів з гіпертонічною хворобою побічні реакції були визначені на підставі їх частоти при застосуванні кандесартану цилексетилу, що була принаймні на 1 % вища, ніж при застосуванні плацебо.

Використовується така класифікація частоти: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Таблиця 1.

Системно-органний клас	**Частота**	**Побічні реакції**
Інфекції та інвазії	Часто	Інфекції дихальних шляхів
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Дуже рідко	Лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз
Порушення з боку метаболізму та харчування	Дуже рідко	Гіперкаліємія, гіпонатріємія
Порушення з боку нервової системи	Часто	Запаморочення/вертиго, головний біль
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Дуже рідко	Кашель
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Дуже рідко	Нудота
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Дуже рідко	Підвищення рівня ферментів печінки, порушення функції печінки або гепатит
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже рідко	Набряк Квінке, висипання, кропив’янка, свербіж

Порушення з боку скелетно-м’язової та сполучної тканин	Дуже рідко	Біль у спині, артралгія, міалгія
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Дуже рідко	Ниркова недостатність, у тому числі ниркова недостатність у схильних до цього пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»)

У таблиці 2 представлено побічні реакції, які спостерігалися при монотерапії гідрохлортіазидом, зазвичай у дозах 25 мг або вище.

Таблиця 2.

Системно-органний клас	**Частота**	**Побічні реакції**
Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (в тому числі кісти та поліпи)	Невідомо	Немеланомний рак шкіри (базально-клітинна і плоскоклітинна карциноми)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Рідко	Лейкопенія, нейтропенія/ агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, пригнічення функції кісткового мозку, гемолітична анемія
Порушення з боку імунної системи	Рідко	Анафілактичні реакції
Порушення з боку метаболізму та харчування	Часто	Гіперглікемія, гіперурикемія, електролітний дисбаланс (включаючи гіпонатріємію і гіпокаліємію)
Порушення з боку психіки	Рідко	Порушення сну, депресія, збуджений стан

Порушення з боку нервової системи	Часто	Запаморочення, вертиго
	Рідко	Парестезії
Порушення з боку органів зору	Рідко	Транзиторний затуманений зір
	Невідомо	Гостра міопія, гостра закритокутова глаукома, хоріоїдальний випіт
Порушення з боку серця	Рідко	Порушення серцевого ритму
Порушення з боку судин	Нечасто	Ортостатична гіпотензія
	Рідко	Некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Рідко	Респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт і набряк легенів)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто	Анорексія, втрата апетиту, подразнення шлунка, діарея, запор
	Рідко	Панкреатит
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Рідко	Жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Висипання, кропив’янка, реакції фоточутливості
	Рідко	Токсичний епідермальний некроліз

Невідомо	Системний червоний вовчак, шкірний червоний вовчак	
Порушення з боку скелетно-м’язової та сполучної тканини	Рідко	М’язовий спазм
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Глюкозурія
	Рідко	Порушення функції нирок та інтерстиціальний нефрит
Загальні порушення та стани у місці введення	Часто	Слабкість
	Рідко	Гарячка
Результати лабораторних та інструментальних методів дослідження	Часто	Підвищення рівня холестерину та тригліцеридів
	Рідко	Підвищення рівня сечовини та креатиніну сироватки крові

Опис окремих побічних реакцій

Немеланомний рак шкіри: наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать, що існує кумулятивний дозозалежний зв’язок між застосуванням гідрохлортіазиду та виникненням НМРШ (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості»).

З боку респіраторного тракту, органів середостіння та грудної клітини: дуже рідко: Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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