

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Канверс плюс, 32 мг/12,5 мг, таблетки

9848 - 2023

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества:

Каждая таблетка Канверс плюс 32 мг/12,5 мг содержит 32 мг кандесартана цилексетила и 12,5 мг гидрохлортиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

Каждая таблетка Канверс плюс 32 мг/12,5 мг содержит 164,19 мг лактозы моногидрата.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

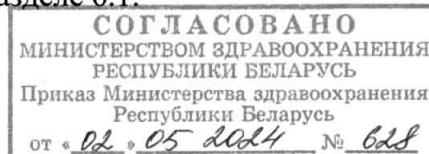
3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Описание:

Светло-коричневые, с вкраплениями, продолговатые двояковыпуклые таблетки с тиснением «32» на одной стороне и с риской с обеих сторон.

Риска на таблетке предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.



4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Канверс плюс показан для лечения первичной артериальной гипертензии у взрослых пациентов в случаях, когда монотерапия кандесартаном цилексетилом или гидрохлортиазидом не обеспечивает оптимального контроля артериального давления.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Канверс плюс – одна таблетка в сутки.

Рекомендуется титровать дозы компонентов (кандесартана цилексетила и гидрохлортиазида). Если позволяет клиническая ситуация, можно осуществить непосредственный переход от монотерапии на терапию лекарственным препаратом Канверс плюс. При переходе с монотерапии гидрохлортиазидом рекомендуется титрование дозы кандесартана цилексетила. Препарат Канверс плюс можно применять пациентам с неоптимальным контролем артериального давления с помощью монотерапии кандесартана цилексетилом или гидрохлортиазидом или с помощью препарата Канверс плюс в более низких дозах.

Максимальный антигипертензивный эффект обычно достигается в течение 4 недель после начала лечения.

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

Пациентам пожилого возраста коррективная доза не требуется.

Дефицит внутрисосудистого объема жидкости

Пациентам с риском развития артериальной гипотензии, например, с подозрением на гиповолемию, рекомендуется титровать дозу кандесартана цилексетила (для таких пациентов можно рассматривать начальную дозу кандесартана цилексетила 4 мг).

*Нарушение функции почек*Пациентам с нарушением функции почек низкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 –80 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (ППТ)) рекомендуется титрование дозы. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,73 м² ППТ) (см. раздел 4.3) препарат Канверс плюс противопоказан.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени рекомендуется титрование дозы.

Пациентам с тяжелым нарушением функции печени (или) холестазом (см. раздел 4.3) препарат Канверс плюс противопоказан.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения препарата Канверс плюс у детей и подростков с момента рождения и до 18 лет не установлены. Соответствующие данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Канверс плюс можно принимать независимо от приема пищи. Прием пищи не влияет на биодоступность кандесартана.

Клинически значимого взаимодействия между гидрохлортиазидом и пищей нет.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, любому из вспомогательных веществ или производным сульфонамида. Действующее вещество гидрохлортиазид является производным сульфонамида.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 м² ППТ).
- Тяжелое нарушение функции печени и(или) холестаз.
- Рефрактерная гипокалиемия и гиперкальциемия.
- Подагра
- Противопоказано одновременное применение препарата Канверс плюс с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем одновременного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия двойной блокады считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только под наблюдением специалиста и при тщательном контроле функции почек, уровня электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Нарушение функции почек

Как и другие вещества, оказывающие ингибирующее действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у пациентов, имеющих соответствующую предрасположенность, при применении лекарственного препарата Канверс плюс могут возникать нарушения функции почек (см. раздел 4.3).

Трансплантация почки

Клинические данные о применении препарата Канверс плюс у пациентов после пересадки почки ограничены.

Стеноз почечной артерии

Лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, включая блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), могут повышать уровень мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки.

9848 - 2023

Дефицит внутрисосудистого объема жидкости

У пациентов с дефицитом внутрисосудистого объема жидкости и(или) дефицитом натрия может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия, что, как известно, характерно для веществ, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Поэтому применение препарата Канверс плюс не рекомендуется до тех пор, пока это состояние не будет устранено.

Анестезия и хирургическое лечение

Из-за блокады ренин-ангиотензиновой системы у пациентов, получающих блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), во время выполнения анестезии или хирургического вмешательства может возникать артериальная гипотензия. В очень редких случаях очень тяжелая гипотония может требовать внутривенного введения жидкости и(или) вазопрессоров.

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени следует с осторожностью применять тиазиды, поскольку даже незначительные изменения баланса жидкости и электролитов могут вызвать печеночную кому. Клинического опыта применения препарата Канверс плюс у пациентов с нарушениями функции печени нет.

Стеноз аортального и митрального клапанов (обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия)

Как и при применении других вазодилататоров, требуется соблюдать особую осторожность пациентам с гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапанов или с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не реагируют на терапию антигипертензивными препаратами, действие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Поэтому применение препарата Канверс плюс у данной группы пациентов не рекомендовано.

Нарушения электролитного баланса

Необходимо регулярно контролировать уровни электролитов в сыворотке крови через установленные интервалы времени. Тиазиды, в том числе гидрохлортиазид, могут вызывать дисбаланс жидкости или электролитов (гиперкальциемию, гипокалиемию, гипонатриемию, гипомагниемию и гипохлоремический алкалоз).

Тиазидные диуретики могут снижать экскрецию кальция через почки и иногда приводить к незначительному повышению уровней кальция в сыворотке крови. Значительная гиперкальциемия может указывать на скрытую гиперфункцию паращитовидной железы. Перед проведением анализов на функцию паращитовидных желез прием тиазидов следует прекратить.

Гидрохлортиазид в зависимости от дозы увеличивает выведение калия через почки, что может привести к гипокалиемии. По-видимому, в сочетании с кандесартана цилексетилом это действие гидрохлортиазида снижается. Риск развития гипокалиемии может быть повышен у пациентов с циррозом печени, форсированным диурезом, недостаточным пероральным приемом электролитов, а также у пациентов, одновременно получающих лечение кортикостероидами или адренокортикотропным гормоном (АКТГ).

Лечение кандесартана цилексетилом может вызвать гиперкалиемию, особенно на фоне сердечной недостаточности и(или) нарушения функции почек. Одновременный прием препарата Канверс плюс вместе с ингибиторами АПФ, алискиреном, калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими солезаменителями или другими лекарственными средствами, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин натрия, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол), может повысить уровень калия в сыворотке крови. Рекомендуется проводить регулярный контроль уровня калия.

Установлено, что тиазиды повышают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии.

Метаболические и эндокринные эффекты

Лечение тиазидными диуретиками может нарушить толерантность к глюкозе. В связи с этим, может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов, в том числе инсулина. Латентный сахарный диабет на фоне терапии тиазидными диуретиками может перейти в манифестную форму. С терапией тиазидными диуретиками было связано повышение уровней холестерина и триглицеридов. Согласно данным, тиазидные диуретики в дозах, содержащихся в препарате Канверс плюс, оказывали лишь минимальное воздействие. Тиазидные диуретики повышают концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и могут спровоцировать подагру у пациентов со склонностью к ней.

Фоточувствительность

Описаны случаи фоточувствительности во время применения тиазидных диуретиков (см. раздел 4.8). В случае возникновения фоточувствительности рекомендуется прекратить лечение. В случае необходимости возобновления лечения рекомендуется защищать участки, подверженные воздействию солнечных лучей или искусственных УФ-А-лучей.

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях, основанных на данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, был выявлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) [базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)] после применения высоких суммарных доз гидрохлортиазида. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может выступать в качестве возможного механизма развития НМРК.

Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, о необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и о незамедлительном предоставлении сообщений о любых подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мерах, таких как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия обеспечить адекватную защиту кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотреть применение гидрохлортиазида (см. также раздел 4.8).

Скопление жидкости в сосудистой оболочке глаза (хориоидальный выпот), острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлортиазид, являясь производным сульфонамида, может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводя к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают потерю остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала приема лекарственного средства. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При проявлении симптомов необходимо как можно скорее прекратить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Общая информация

У пациентов, тонус сосудов и функция почек которых зависят преимущественно от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, при тяжелой застойной сердечной недостаточности или основном заболевании почек, включая стеноз почечной артерии), острая гипотензия, азотемия, олигурия и редко острая почечная недостаточность были связаны с лечением другими лекарственными средствами, влияющими на эту систему, в том числе БРА II. Как и в случае с любым антигипертензивным препаратом, чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту у пациентов с ишемической болезнью сердца или атеросклеротическим цереброваскулярным заболеванием.

Реакции повышенной чувствительности к гидрохлортиазиду могут возникать у пациентов как с аллергией или бронхиальной астмой в анамнезе, так и без нее, однако, они наиболее вероятны у пациентов с положительным анамнезом.

Сообщалось о прогрессировании или рецидиве системной красной волчанки на фоне терапии тиазидными диуретиками.

Антигипертензивное действие препарата Канверс плюс может усиливаться другими антигипертензивными препаратами.

Острая респираторная токсичность

Сообщалось об очень редких тяжелых случаях острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), после приема гидрохлортиазида.

Отек легких обычно развивается в течение периода от нескольких минут до нескольких часов после приема гидрохлортиазида. В начале симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и гипотензию. Если подозревается диагноз ОРДС, кандесартан/гидрохлортиазид следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Гидрохлортиазид не следует назначать пациентам, ранее перенесшим ОРДС.

Беременность

Лечение БРА II не следует начинать во время беременности. Пациенток планирующих беременность следует переключить на альтернативное антигипертензивное лечение с соответствующим профилем безопасности для беременных женщин, если только продолжение лечения БРА II не является обязательным. При обнаружении беременности следует немедленно прекратить лечение БРА II и при необходимости начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Допинг-контроль

Применение препарата Канверс плюс может привести к положительным результатам допинг-контроля из-за содержания в нем гидрохлортиазида.

Особые указания в отношении вспомогательных веществ:

Данное лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной патологией – непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы – не следует принимать данный препарат.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, то есть является практически не содержащим натрия.

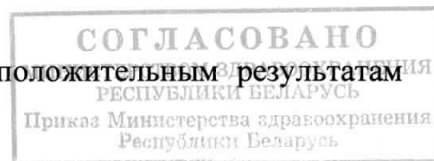
4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В рамках клинических фармакокинетических исследований проводилось исследование варфарина, дигоксина, пероральных контрацептивов (например, этинилэстрадиола/левоногестрела), глибенкламида и нифедипина. Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с этими лекарственными средствами не установлено.

Снижение уровня калия гидрохлортиазидом может быть усилено другими лекарственными препаратами, стимулирующими выведение калия из организма и вызывающими гипокалиемию (например, другие калиуретические диуретики, слабительные средства, амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G натриевая соль, производные салициловой кислоты, стероиды, АКГГ).

Одновременный прием препарата Канверс плюс вместе с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими солезаменителями или другими лекарственными средствами, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин натрия, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол), может повысить уровень калия в сыворотке крови. При необходимости следует проводить мониторинг уровня калия (см. раздел 4.4).

Гипокалиемия и гипوماгнемия, вызванные диуретиками, предрасполагают к потенциально кардиотоксическим действиям гликозидов наперстянки и антиаритмических



препаратов. Рекомендуется проводить регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови, если препарат Канверс плюс применяется вместе с препаратами такого рода, а также со следующими препаратами, которые могут вызывать пируэтную желудочковую тахикардию:

- Антиаритмические препараты Ia класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
- Антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Некоторые антипсихотические препараты (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол)
- Другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для в/в введения, галофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин для в/в введения).

При одновременном применении иАПФ или гидрохлортиазида в сочетании с препаратами солей лития наблюдались случаи обратимого повышения концентрации солей лития в сыворотке крови и возникновение токсических эффектов. Аналогичный эффект может возникнуть при применении солей лития с БРА II. Поэтому одновременное применение Канверс плюс с препаратами солей лития не рекомендуется. При необходимости совместного приема следует тщательно контролировать уровни лития в сыворотке крови.

При одновременном применении БРА II и нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов (т.е. селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты (>3 г/сутки) и неселективных НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта.

Как и в случае ингибиторов АПФ, одновременное применение БРА II и НПВП может увеличить риск ухудшения функции почек вплоть до острой почечной недостаточности, а также повысить уровень калия в сыворотке крови, в особенности, у пациентов с известным нарушением функции почек. По этой причине такие комбинации следует применять с осторожностью, в особенности, у пожилых пациентов. Пациентам требуется достаточная гидратация, а также регулярный мониторинг функции почек после начала сопутствующей терапии и в дальнейшем.

НПВП снижают диуретическое, натрийуретическое и антигипертензивное действие гидрохлортиазида.

Колестипол и холестирамин снижают всасывание гидрохлортиазида.

Гидрохлортиазид может усиливать действие недеполяризующих миорелаксантов (например, тубокурарина).

Тиазидные диуретики способны повышать уровень кальция в сыворотке крови за счет снижения его экскреции. При необходимости совместного применения препаратов кальция или витамина D, следует контролировать уровень кальция в сыворотке крови и, при необходимости, корректировать дозу лекарственных препаратов.

Тиазиды могут усиливать гипергликемическое действие бета-адреноблокаторов и диазоксидов.

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) могут повышать биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Тиазиды могут повышать риск развития нежелательных реакций, вызываемых амантадином.

Тиазиды могут снижать экскрецию цитотоксических лекарственных препаратов (например, циклофосфамида, метотрексата) через почки и усиливать их миелосупрессивное действие.

При одновременном приеме алкоголя, барбитуратов или анестетиков возможно усиление ортостатической гипотензии.

Лечение тиазидными диуретиками может нарушить толерантность к глюкозе. В связи с этим, может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов, в том числе

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
антигипертензивное действие
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9848 - 2023

инсулина. Метформин следует принимать с осторожностью из-за риска развития лактоацидоза, вызванного нарушением функции почек, связанного с гидрохлортиазидом.

Гидрохлортиазид может снижать реакцию артериальных сосудов на вазопрессорные амины (например, адреналин), но полностью купировать вазопрессорный эффект не способен.

Гидрохлортиазид может повышать риск возникновения острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз контрастных сред на основе йода.

Сопутствующее лечение циклоспорином может увеличить риск гиперурикемии и осложнений типа подагры.

Одновременное лечение баклофеном, амифостином, трициклическими антидепрессантами или нейрорептиками может привести к усилению антигипертензивного действия и вызвать артериальную гипотензию.

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при одновременном применении ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциирована с более высокой скоростью возникновения таких нежелательных реакций, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением одного вещества, влияющего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II):

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Применение БРА II в первом триместре беременности не рекомендовано (см. раздел 4.4).
Применение БРА II во время второго и третьего триместра беременности противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Окончательных эпидемиологических данных о тератогенном риске после применения ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не имеется, однако несколько повышенный риск не может быть исключен. Даже при отсутствии контролируемых эпидемиологических данных о риске БРА II могут существовать аналогичные риски для данного класса лекарственных средств. Если продолжение терапии БРА II не является необходимым, пациенток, которые планируют беременность, необходимо перевести на альтернативные антигипертензивные препараты с доказанными профилями безопасности для применения во время беременности. При обнаружении беременности следует немедленно прекратить лечение БРА II и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что терапия БРА II во втором и третьем триместрах беременности оказывает фетотоксическое воздействие (снижение почечной функции, олигогидрамнион, задержка оссификации черепа) и неонатальное токсическое воздействие (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. также раздел 5.3).

При воздействии БРА II со второго триместра беременности рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и черепа.

Младенцы, чьи матери принимали блокаторы рецепторов ангиотензина II, должны находиться под тщательным наблюдением из-за возможной артериальной гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Гидрохлортиазид:

Опыт применения гидрохлортиазида во время беременности, в частности, в первом триместре, ограничен. Результаты исследований на животных недостаточны.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Ввиду механизма фармакологического действия при применении гидрохлортиазида во втором и третьем триместрах возможны нарушения фетоплацентарной перфузии и такие воздействия на плод и новорожденного ребенка, как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

Ввиду риска уменьшения объема плазмы и снижения плацентарной перфузии без благоприятного влияния на течение заболевания не следует применять гидрохлортиазид при отеках и артериальной гипертензии при беременности, а также при преэклампсии.

Для лечения гипертонической болезни беременных гидрохлортиазид следует применять только в тех редких случаях, когда не может быть использована другая терапия.

Период грудного вскармливания

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II):

По причине отсутствия информации не рекомендуется принимать Канверс плюс во время грудного вскармливания; следует выбрать альтернативный антигипертензивный препарат с доказанным профилем безопасности для применения в период грудного вскармливания, особенно во время грудного вскармливания новорожденных и недоношенных детей.

Гидрохлортиазид:

Гидрохлортиазид в небольшом количестве выделяется с грудным молоком. Тиазиды в высоких дозах, вызывающие интенсивный диурез, могут подавлять выработку грудного молока. Не рекомендуется принимать препарат Канверс плюс в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать, что во время лечения препаратом Канверс плюс иногда могут возникать головокружение или слабость.

4.8. Нежелательные реакции

В контролируемых клинических исследованиях кандесартана цилексетила/гидрохлортиазид нежелательные реакции имели легкую степень тяжести и преходящий характер. Частота случаев прекращения лечения в связи с нежелательными реакциями была схожей при применении кандесартана цилексетила/гидрохлортиазид (2,3–3,3%) и плацебо (2,7–4,3%).

В клинических исследованиях комбинации кандесартана цилексетила/гидрохлортиазид нежелательные реакции ограничивались нежелательными реакциями, о которых сообщалось ранее при применении кандесартана цилексетила или гидрохлортиазид.

В приведенной ниже таблице представлены нежелательные реакции кандесартана цилексетила, зарегистрированные в клинических исследованиях и в ходе пострегистрационного применения. При проведении обобщающего анализа данных клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией нежелательные реакции при приеме кандесартана цилексетила были определены на основе частоты возникновения нежелательных реакций на фоне приема кандесартана цилексетила, которая была, по меньшей мере, на 1% выше, чем частота при приеме плацебо.

Частота нежелательных реакций, используемая в таблицах во всем разделе 4.8, определяется с помощью следующих параметров: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), неизвестно (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Респираторная инфекция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз
Нарушения метаболизма 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
Желудочно-кишечные нарушения	Очень редко	Тошнота
	Неизвестно	Диарея
Нарушения со стороны печени и	Очень редко	Повышение уровня печеночных

желчевыводящих путей	9848 - 2023	ферментов, нарушение функции печени или гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень редко	Ангioneвротический отек, сыпь, крапивница, зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень редко	Боли в спине, артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность у пациентов с предрасположенностью (см. раздел 4.4).

В следующей таблице приведены нежелательные реакции, которые наблюдались при проведении монотерапии гидрохлортиазидом в дозе 25 мг или выше.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Неизвестно	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)* МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Лейкопения, нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, депрессия костного мозга, гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактические реакции
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гипергликемия, гиперурикемия, нарушение электролитного баланса (включая гипонатриемию и гипокалиемию)
Нарушения психики	Редко	Расстройства сна, депрессия, беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Легкое головокружение, вертиго
	Редко	Парестезия
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Преходящее снижение остроты зрения
	Неизвестно	Хориоидальный выпот, острая миопия, острая закрытоугольная глаукома
Нарушения со стороны сердца	Редко	Сердечная аритмия
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Ортостатическая гипотензия
	Редко	Некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Дыхательная недостаточность (включая пневмонит и отек легких))
	Очень редко	Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4)
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Анорексия, потеря аппетита, раздражение слизистой оболочки желудка, диарея, запор
	Редко	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Желтуха (холестатическая желтуха (внутрипеченочный холестаз))
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь, крапивница, фотосенсибилизация
	Редко	Токсический эпидермальный некролиз
	Неизвестно	Системная красная волчанка, кожная красная волчанка
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Редко	Мышечные спазмы

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Глюкозурия
	Редко	Нарушение функций почек и интерстициальный нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Слабость
	Редко	Лихорадка
Лабораторные исследования	Часто	Повышение уровня холестерина и триглицеридов
	Редко	Повышение уровня азота мочевины крови и креатинина сыворотки крови

*Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований была установлена кумулятивная дозозависимая связь между гидрохлортиазидом и НМРК (см. также разделы 4.4 и 5.1).

Были получены сообщения о развитии хориоидального выпота с дефектом поля зрения при применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщений о нежелательных реакциях.

4.9. Передозировка

Симптомы

Основываясь на фармакологических данных, можно сказать, что основным проявлением при передозировке кандесартана цилексетила будет симптоматическая гипотензия и головокружение. В отдельных сообщениях о случаях передозировки (прием до 672 мг кандесартана цилексетила) выздоровление пациентов происходило без осложнений.

Основным проявлением передозировки гидрохлортиазида является острая потеря жидкости и электролитов. Также могут наблюдаться такие симптомы, как головокружение, артериальная гипотензия, жажда, тахикардия, желудочковая аритмия, седативный эффект/помутнение сознания и мышечные судороги.

Лечение передозировки

Специальной информации о лечении передозировки препаратом нет. Тем не менее, в случае передозировки следует предпринять следующие меры.

При необходимости следует вызвать рвоту или провести промывание желудка. В случае возникновения симптоматической гипотензии пациенту следует оказывать симптоматическую терапию и контролировать основные показатели жизненно важных функций организма. Пациенту следует придать положение лежа на спине с приподнятыми ногами. Если этого будет недостаточно, следует увеличить объем циркулирующей плазмы крови путем инфузии изотонического раствора натрия хлорида. При необходимости следует контролировать и корректировать баланс электролитов сыворотки крови и кислотно-основное равновесие. Если вышеперечисленные меры не эффективны, можно применить симпатомиметические вещества.

Кандесартан не выводится из организма путем гемодиализа. Степень эффективности гемодиализа при выведении из организма гидрохлортиазида неизвестна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: блокаторы рецепторов ангиотензина II + диуретики

Код АТХ: C09DA06

Механизм действия

Ангиотензин II является первичным вазоактивным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и играет важную роль в патофизиологии повышенного артериального давления, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, он имеет значение в патогенезе гипертрофии и повреждения

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

органов-мишеней. Основные физиологические действия ангиотензина II, такие как вазоконстрикция, стимулирование синтеза альдостерона, регулирование солевого и водного гомеостаза и стимуляция клеточного роста, опосредованы подтипом рецепторов 1 (AT1).

Фармакодинамические действия

Кандесартана цилексетил является пролекарством, которое в процессе всасывания из желудочно-кишечного тракта путем гидролиза сложного эфира быстро превращается в активную форму кандесартан. Кандесартан является селективным блокатором рецепторов AT1 ангиотензина II, который прочно связывается с рецептором и медленно диссоциирует из связи с ним. Он не обладает агонистической активностью.

Кандесартан не влияет на АПФ или другие ферментные системы, которые обычно связаны с применением ингибиторов АПФ. Поскольку БРА II не оказывают влияния на разрушение кининов или метаболизм других веществ, таких как субстанция Р, они не вызывают реакций в виде кашля. В контролируемых сравнительных клинических исследованиях кандесартана цилексетила и ингибиторов АПФ частота случаев кашля у пациентов, получавших кандесартан цилексетил, была ниже. Кандесартан не связывается и не блокирует другие гормональные рецепторы или ионные каналы, которые, как известно, играют роль в регуляции работы сердечно-сосудистой системы. Антагонистическое действие на рецепторы AT1 приводит к дозозависимому повышению уровней ренина в плазме, уровней ангиотензина I и ангиотензина II, а также к снижению концентрации альдостерона в плазме.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние кандесартана цилексетила в дозах 8–16 мг (средняя доза 12 мг) один раз в сутки на частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них изучалось в рандомизированном клиническом исследовании с участием 4937 пациентов пожилого возраста (70–89 лет; 21% в возрасте 80 лет и старше) с артериальной гипертензией легкой и средней степени тяжести в течение среднего периода времени 3,7 лет ((Исследование когнитивной способности и прогнозов у пожилых пациентов, Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)). Пациенты получали кандесартан или плацебо и при необходимости другой дополнительный антигипертензивный препарат. Артериальное давление в группе, принимавшей кандесартан, снизилось с 166/90 до 145/80 мм рт.ст., в контрольной группе – с 167/90 до 149/82 мм рт.ст. Статистически значимых различий относительно первичной конечной точки – сердечно-сосудистые события высокой степени тяжести (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, несмертельный инсульт и несмертельный инфаркт миокарда) – не было. В группе, получившей кандесартан, было 26,7 событий на 1 000 пациенто-лет по сравнению с 30,0 событиями на 1 000 пациенто-лет в контрольной группе (относительный риск 0,89; 95% ДИ от 0,75 до 1,06; $p=0,19$).

Гидрохлортиазид подавляет активную реабсорбцию натрия, в основном, в дистальных отделах почечных канальцев и способствует выведению натрия, хлорида и воды. Экскреция калия и магния через почки увеличивается дозозависимым образом, в то время как реабсорбция кальция происходит в большей мере. Гидрохлортиазид уменьшает объем плазмы и внеклеточной жидкости, а также снижает сердечный выброс и артериальное давление. При длительной терапии уменьшенное периферическое сопротивление способствует снижению артериального давления.

В ходе крупных клинических исследований было показано что длительное лечение гидрохлортиазидом снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

Кандесартан и гидрохлортиазид обладают аддитивным антигипертензивным действием.

У пациентов с артериальной гипертензией комбинация кандесартан/гидрохлортиазид вызывает дозозависимое, устойчивое снижение артериального давления без рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений. Указаний на тяжелую или превышающую норму артериальную гипотензию после приема первой дозы препарата или на синдром отмены после прекращения терапии не установлено. После приема однократной дозы кандесартана/гидрохлортиазида обычно антигипертензивный эффект наступает в течение 2 часов. При непрерывном приеме максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель и сохраняется при длительном применении.

Кандесартан/гидрохлортиазид один раз в сутки обеспечивает эффективное и щадящее снижение артериального давления в течение 24 часов с небольшой разницей между максимальным и минимальным эффектами в течение периода применения препарата. В двойном слепом рандомизированном исследовании кандесартан/гидрохлортиазид в дозе 16 мг/12,5 мг один раз в сутки вызывал более выраженное снижение артериального давления и позволял контролировать давление у значительно большего числа пациентов, чем комбинация лозартан/гидрохлортиазид в дозе 50 мг/12,5 мг один раз в сутки.

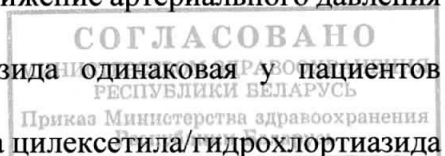
В двойных слепых рандомизированных исследованиях частота нежелательных явлений, особенно рефлекторного кашля, была ниже при лечении комбинацией кандесартан/гидрохлортиазид по сравнению с лечением комбинацией ингибитора АПФ и гидрохлортиазида.

В двух клинических исследованиях (рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с параллельными группами) с участием 275 и 1524 рандомизированных пациентов комбинации кандесартана цилексетил/гидрохлортиазид в дозах 32 мг/12,5 мг и 32 мг/25 мг привели к снижению артериального давления на 22/15 мм рт.ст. и 21/14 мм рт.ст., соответственно, и были значительно более эффективными, чем эти вещества по отдельности.

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании с параллельными группами с участием 1975 пациентов с неоптимальным контролем артериального давления при применении кандесартана цилексетила в дозе 32 мг один раз в сутки, добавление 12,5 мг или 25 мг гидрохлортиазида привело к дальнейшему снижению артериального давления. Комбинация кандесартана цилексетил/гидрохлортиазид 32 мг/25 мг была значительно эффективнее комбинации 32 мг/12,5 мг, а общее среднее снижение артериального давления составило 16/10 мм рт.ст. и 13/9 мм рт.ст., соответственно.

Эффективность кандесартана цилексетил/гидрохлортиазида одинаковая у пациентов независимо от возраста и пола.

В настоящее время нет данных о применении кандесартана цилексетил/гидрохлортиазида у пациентов с заболеваниями почек/нефропатией, сниженной функцией левого желудочка/застойной сердечной недостаточностью и у пациентов после инфаркта миокарда.



Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Два больших рандомизированных контролируемых исследования («ONTARGET» [Продолжающееся исследование глобальной конечной точки телмисартана в качестве монотерапии и в комбинации с рамиприлом] и «VA NEPHRON-D» [Исследование диабетической нефропатии Министерства по делам ветеранов]) исследовали сопутствующее применение ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II. Исследование «ONTARGET» проводилось у пациентов с сердечно-сосудистой или цереброваскулярной патологией или сахарным диабетом 2-го типа с установленным конечным повреждением органов в анамнезе. Исследование «VA NEPHRON-D» проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значительного положительного воздействия на почечные и/или сердечно-сосудистые конечные точки и смертность, при этом наблюдался более высокий риск гиперкалиемии, острого поражения почек и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Благодаря сопоставимым фармакодинамическим свойствам эти результаты также могут быть перенесены на другие ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II. По этой причине ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

В исследовании «ALTITUDE» (исследование алискирена при сахарном диабете 2-го типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистых и почечных заболеваний) изучалось, имеет ли применение алискирена (в дополнение к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II) дополнительное преимущество у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническими заболеваниями почек и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно в связи с повышенным риском нежелательных реакций. Как сердечно-сосудистая смерть, так и

инсульт происходили численно чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо, так же как и нежелательные реакции и особо тяжелые нежелательные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, дисфункция почек).

Немеланомный рак кожи

На основании данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между приемом гидрохлортиазида и развитием немеланомного рака кожи. Одно исследование включало популяцию, состоящую из 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточной карциномы, в контрольной группе из 1430833 и 172462 случаев, соответственно. Применение высоких доз гидрохлортиазида (суммарная доза ≥ 50000 мг) характеризовалось следующим скорректированным отношением шансов 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) для плоскоклеточной карциномы. При базальноклеточной карциноме и плоскоклеточной карциноме наблюдалась выраженная кумулятивная зависимость доза-эффект. Другое исследование показало возможную взаимосвязь между раком губы (плоскоклеточной карциномой) и воздействием гидрохлортиазида: 633 случая рака губы соответствовали 63067 случаям в контрольной группе (использовалась стратегия выборки с учетом риска). Кумулятивная зависимость доза-эффект была продемонстрирована посредством скорректированного отношения шансов, которое составляло 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6). Показатель увеличивался до 3,9 (3,0-4,9) при применении высоких доз гидрохлортиазида (~ 25000 мг) и до 7,7 (5,7-10,5) при применении наиболее высоких кумулятивных доз препарата (~ 100000 мг) (см. раздел 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

При одновременном приеме кандесартана цилексетил и гидрохлортиазида не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику друг друга.

Абсорбция и распределение

Кандесартана цилексетил

После перорального приема кандесартана цилексетил превращается в активную форму кандесартан. Абсолютная биодоступность кандесартана после перорального приема раствора кандесартана цилексетила составляет около 40%. Относительная биодоступность кандесартана цилексетила в форме таблеток по сравнению с раствором для перорального приема составляет около 34% с очень низкой вариабельностью. Средняя максимальная концентрация в сыворотке (C_{max}) достигается через 3-4 часа после приема таблетки. Концентрация кандесартана в сыворотке крови линейно увеличивается с увеличением дозы в пределах терапевтического диапазона доз. Различий фармакокинетики кандесартана в зависимости от пола не наблюдалось. Площадь под кривой «концентрация/время» (AUC) существенно не зависит от приема пищи.

Кандесартан в значительной степени связывается с белками плазмы (более 99%). Кажущийся объем распределения кандесартана составляет 0,1 л/кг.

Гидрохлортиазид

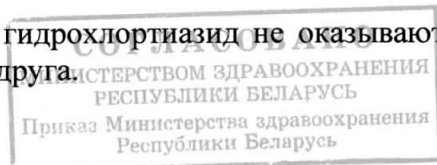
Гидрохлортиазид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, его абсолютная биодоступность составляет около 70%. Одновременный прием пищи приводит к увеличению всасывания примерно на 15%. У пациентов с сердечной недостаточностью и выраженными отеками биодоступность может снижаться.

Связывание гидрохлортиазида с белками плазмы примерно около 60%. Кажущийся объем распределения составляет около 0,8 л/кг.

Биотрансформация и элиминация

Кандесартана цилексетил

Кандесартан выводится, в основном, в неизменном виде с мочой и желчью и лишь в незначительной степени через печень (CYP2C9). Согласно существующим исследованиям взаимодействий эффекты на CYP2C9 и CYP3A4 не оказываются. На основании данных *in vitro*, взаимодействий *in vivo* с веществами, метаболизм которых зависит от изоферментов цитохрома P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4, не ожидается. Конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) кандесартана составляет около 9 часов. При многократном его применении накопления в организме не наблюдается. Период



полувыведения кандесартана после введения кандесартана цилексетила в комбинации с гидрохлортиазидом остается неизменным (приблизительно 9 часов). При многократном применении комбинации по сравнению с монотерапией дополнительного накопления кандесартана не происходит.

Общий клиренс плазмы крови для кандесартана составляет около 0,37 мл/мин/кг с почечным клиренсом около 0,19 мл/мин/кг. Выведение кандесартана почками происходит как за счет клубочковой фильтрации, так и за счет активной канальцевой секреции. После приема внутрь дозы ^{14}C -меченого кандесартана цилексетила примерно 26% от принятой дозы выделяется с мочой в виде кандесартана и 7% в виде неактивного метаболита, в то же время примерно 56% от введенной дозы выделяется с калом в виде кандесартана и 10% в виде неактивного метаболита.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид не метаболизируется и почти полностью выводится в виде неизменного действующего вещества путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Конечный период полувыведения $t_{1/2}$ гидрохлортиазида составляет около 8 часов. Около 70% дозы, принятой перорально, выводится с мочой в течение 48 часов. Период полувыведения гидрохлортиазида после приема гидрохлортиазида в комбинации с кандесартаном цилексетилом остается неизменным (приблизительно 8 часов). При многократном применении комбинации по сравнению с монотерапией дополнительного накопления гидрохлортиазида не происходит.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Кандесартан цилексетил

У пожилых людей (старше 65 лет) значения $C_{\max}$ и AUC кандесартана повышены примерно на 50% и 80%, соответственно, по сравнению с молодыми пациентами. Тем не менее, реакция со стороны артериального давления и частота нежелательных реакций при применении препарата Канверс плюс у молодых пациентов и пожилых пациентов одинаковы (см. раздел 4.2).

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек, в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек, показатели $C_{\max}$ и AUC для кандесартана при многократном применении возрастали соответственно на 50% и 70%, но показатель конечного полувыведения $t_{1/2}$ оставался неизменным. Изменения соответствующих показателей у пациентов с тяжелым нарушением функции почек составили примерно 50% и 110%, соответственно. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) кандесартана возрастал примерно вдвое. Фармакокинетика у пациентов, находящихся на диализе, и у пациентов с тяжелым нарушением функции почек была схожей.

В двух исследованиях, которые включали пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени, отмечалось увеличение среднего значения AUC кандесартана примерно на 20% в одном исследовании и на 80% во втором (см. раздел 4.2). Опыт применения у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

Гидрохлортиазид

Конечный период полувыведения $t_{1/2}$ гидрохлортиазида у пациентов с нарушением функции почек удлинен.

5.3. Данные доклинической безопасности

Для комбинированного препарата не было обнаружено качественно новых токсикологических данных по сравнению с теми, которые были получены для каждого отдельного компонента препарата. В доклинических исследованиях безопасности кандесартан в высоких дозах оказывал влияние на почки и параметры красных кровяных телец (эритроциты, гемоглобин, гематокрит) у мышей, крыс, собак и обезьян. Кандесартан оказывал влияние на почки (например, регенерация, увеличение канальцев, базофильные канальцы; повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме), что могло быть следствием гипотензивного эффекта, ведущего к изменениям почечного кровотока. Добавление гидрохлортиазида повышало нефротоксичность кандесартана. Кроме того, кандесартан приводил к гиперплазии/гипертрофии юкстагломерулярных клеток.



9848 - 2023

Считается, что эти изменения вызваны фармакологической активностью кандесартана и имеют небольшую клиническую значимость.

На поздних сроках беременности наблюдалась фетотоксичность кандесартана. Дополнительное введение гидрохлортиазида не оказывало существенного влияния на результаты исследований фетального развития у крыс, мышей и кроликов (см. раздел 4.6).

Кандесартан и гидрохлортиазид в очень высоких концентрациях/дозах обладают генотоксической активностью. Данные исследований на генотоксичность *in vitro* и *in vivo* показывают, что кандесартан и гидрохлортиазид при клиническом применении, вероятно, не будут демонстрировать мутагенных или кластогенных эффектов.

Доказательств канцерогенности какого-либо из двух веществ нет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Моногидрат лактозы

Железа оксид желтый (Е 172)

Железа оксид красный (Е172)

Железа оксид черный (Е172)

Кукурузный крахмал

Повидон К-30

Каррагинан

Кроскармеллоза натрия

Стеарат магния

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для того, чтобы защитить от влаги.

6.5. Характер и содержимое упаковки

10 таблеток в блистере АЛ/АЛ с поглотителями влаги. 3 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Оставшийся неиспользованным лекарственный препарат и отходы упаковки следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения,

Сандоз Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь:

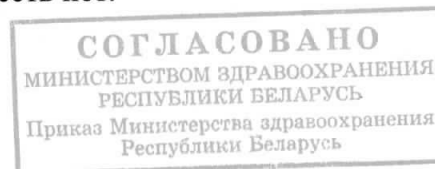
Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Словения) в Республике Беларусь, 220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49.

тел. +375 (17) 370 16 20,

факс +375 (17) 370 16 21,

e-mail: drugsafety.cis@novartis.com



8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9848 - 2023

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Условия отпуска:

Отпускается по рецепту

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь