

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

Инструкция  
по медицинскому применению лекарственного средства  
**Канверс плюс**

**Название лекарственного средства**

Канверс плюс

**Международное непатентованное название (МНН)**

Кандесартан цилексетил и гидрохлортиазид.

**Форма выпуска**

Таблетки

**Описание**

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг: белые с возможными бежевыми и серыми вкраплениями, овальные двояковыпуклые таблетки, с риской с обеих сторон.

Канверс плюс 16 мг/12,5 мг: абрикосового цвета, с вкраплениями, овальные двояковыпуклые таблетки, с риской с обеих сторон.

**Состав**

Одна таблетка Канверс плюс 8 мг/12,5 мг содержит 8 мг кандесартана цилексетила и 12,5 мг гидрохлортиазида.

Одна таблетка Канверс плюс 16 мг/12,5 мг содержит 16 мг кандесартана цилексетила и 12,5 мг гидрохлортиазида.

*Вспомогательные компоненты:* моногидрат лактозы, кукурузный крахмал, повидон К-30, каррагинан, кроскармеллоза натрия, стеарат магния, железа оксид красный (Е 172)\*, железа оксид желтый (Е 172)\* (\* не входит в состав таблеток Канверс плюс 8 мг/12,5 мг).

**Показания для применения**

Артериальная гипертензия, в случаях, когда монотерапия кандесартаном цилексетилом или гидрохлортиазидом не является достаточно эффективной.

**Способ применения и дозы**

Канверс плюс следует принимать один раз в сутки.

Необходимая доза кандесартана цилексетила должна быть установлена до перехода на терапию лекарственным средством Канверс плюс. Если позволяет клиническая ситуация, можно осуществить непосредственный переход от монотерапии на терапию лекарственным средством Канверс плюс. Максимальный антигипертензивный эффект обычно достигается в течение 4 недель после начала лечения.

**Применение у пожилых пациентов**

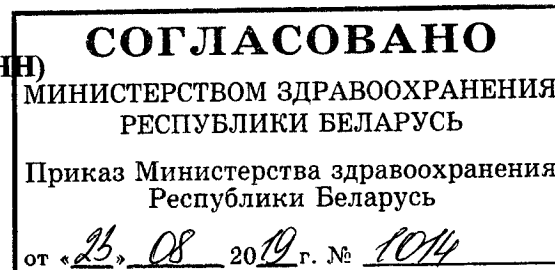
У пожилых пациентов нет необходимости корректировать начальную дозу.

**Применение у пациентов с дефицитом внутрисосудистого объема жидкости (гиповолемией)**

У пациентов с повышенным риском развития гипотензии (например, у пациентов с дефицитом объема внутрисосудистой жидкости), рекомендуется подбирать необходимую дозу кандесартана цилексетила (для таких пациентов рекомендуемая начальная доза кандесартана цилексетила может составлять 4 мг).

**Применение у пациентов с нарушением функции почек**

Для лечения таких пациентов предпочтение следует отдать петлевым, а не тиазидным



Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

диуретикам. У пациентов с нарушением функции почек и клиренсом креатинина  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела дозу кандесартана цилексетила рекомендуется подбирать до начала лечения лекарственным средством Канверс плюс (у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек рекомендуемая начальная доза кандесартана цилексетила составляет 4 мг). Канверс плюс нельзя применять для лечения пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела).

#### ***Применение у пациентов с нарушением функции печени***

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени дозу кандесартана цилексетила рекомендуется подбирать до начала лечения лекарственным средством Канверс плюс (у этой категории пациентов рекомендуемая начальная доза кандесартана цилексетила составляет 2 мг).

Канверс плюс нельзя применять для лечения пациентов с тяжелым нарушением функции печени и/или холестазом.

#### ***Дети и подростки (в возрасте до 18 лет)***

В связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применение лекарственного средства Канверс плюс не рекомендуется детям и подросткам (в возрасте до 18 лет).

#### **Способ применения**

Канверс плюс следует принимать один раз в сутки независимо от приема пищи.

#### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующим веществам, к любому из вспомогательных веществ или к сульфонамидным лекарственным средствам (гидрохлортиазид является сульфонамидным лекарственным средством)
- Беременность
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела)
- Тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза
- Рефрактерная гипокалиемия или гиперкальциемия
- Подагра
- Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

#### **Меры предосторожности**

##### ***Нарушение функции почек***

Как и при применении других лекарственных средств, подавляющих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), у пациентов, имеющих соответствующую предрасположенность, при применении лекарственного средства Канверс плюс могут возникать нарушения функции почек.

##### ***Трансплантация почки***

Существует ограниченный клинический опыт по применению лекарственного средства Канверс плюс у пациентов с недавно выполненной трансплантацией почки.

##### ***Стеноз почечных артерий***

Лекарственные средства, влияющие на РААС, в том числе блокаторы рецепторов ангиотензина II, могут вызывать повышение уровней мочевины и креатинина в крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

##### ***Дефицит объема внутрисосудистой жидкости (гиповолемия)***

У пациентов с дефицитом объема внутрисосудистой жидкости и/или дефицитом натрия может возникнуть симптоматическая гипотензия, как и при применении других

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

лекарственных средств, воздействующих на РААС. Поэтому Канверс плюс не рекомендуется применять, пока данные состояния не скорректированы.

#### *Анестезия и хирургические вмешательства*

Во время выполнения анестезии или хирургического вмешательства у пациентов, получающих лечение блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА II) вследствие блокады РААС может развиваться гипотензия. В очень редких случаях, гипотензия может быть настолько тяжелой, что может потребовать внутривенного введения жидкостей и/или сосудосуживающих лекарственных средств.

#### *Нарушение функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени или прогрессирующими заболеваниями печени, тиазидные лекарственные средства следует использовать с осторожностью, поскольку даже незначительные нарушения жидкостного и электролитного баланса могут вызвать печеночную кому. Опыта по применению Канверс плюс у пациентов с нарушением функции печени не имеется.

#### *Стеноз аортального и митрального клапанов (обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия)*

Как и при применении других сосудорасширяющих лекарственных средств, у пациентов с гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапанов, или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией следует соблюдать особую осторожность.

#### *Первичный гиперальдостеронизм*

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом в целом не реагируют на терапию антигипертензивными лекарственными средствами, действующими посредством угнетения РААС. Поэтому применение Канверс плюс для лечения данной категории пациентов не рекомендуется.

#### *Нарушения электролитного баланса*

Рекомендуется периодически контролировать уровни электролитов в сыворотке крови через определенные интервалы.

Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут нарушать жидкостный и электролитный баланс (гиперкальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия и гипохлоремический алкалоз).

Тиазидные диуретики могут снижать экскрецию кальция с мочой и, таким образом, вызывать периодические повышения концентрации кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может указывать на наличие скрытого гиперпаратиреоза. Перед выполнением тестов для оценки функции околощитовидных желез тиазиды следует отменить.

Гидрохлортиазид дозозависимым образом увеличивает экскрецию калия с мочой, что может привести к гипокалиемии. Данный эффект гидрохлортиазида менее выражен при его применении в комбинации с кандесартаном цилексетилом. Риск гипокалиемии повышается у пациентов с циррозом печени, у пациентов с полиурией, у пациентов, получающих недостаточное количество электролитов с пищей, и у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами или адренокортикотропным гормоном (АКТГ).

Применение кандесартана цилексетила может вызвать гиперкалиемию, особенно при наличии у пациентов сердечной недостаточности и/или нарушения функции почек. Одновременное применение Канверс плюс и калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, солевых растворов, содержащих калий, и других лекарственных средств, способных повышать уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин натрия, ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)) может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови. Рекомендуется проводить регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови.

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

Было установлено, что тиазиды усиливают выведение магния с мочой, что может послужить причиной гипомагниемии.

#### *Метаболические и эндокринные эффекты*

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. Может потребоваться корректировка дозы противодиабетических лекарственных средств, включая инсулин. Латентный сахарный диабет на фоне терапии тиазидными диуретиками может перейти в манифестную форму. При терапии тиазидными диуретиками наблюдается повышение уровня холестерина и триглицеридов. Тем не менее, на дозе 12,5 мг гидрохлортиазида в составе Канверс плюс наблюдаются минимальные изменения. Тиазидные диуретики повышают уровни мочевой кислоты в сыворотке крови и могут спровоцировать подагру у пациентов со склонностью к ней.

#### *Общие указания*

У пациентов, сосудистый тонус и функция почек которых зависят, главным образом, от активности РААС (например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или сопутствующими заболеваниями почек, включая стеноз почечных артерий), лечение с применением других лекарственных средств, оказывающих влияние на данную систему, включая БРА II, сопровождалось резким падением артериального давления, возникновением азотемии, олигурии или, в редких случаях, острой почечной недостаточности. Как и при применении любого другого антигипертензивного лекарственного средства, у пациентов с ишемической болезнью сердца или атеросклеротическими поражениями сосудов мозга чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту. У пациентов с аллергическими реакциями или бронхиальной астмой (а также без этих заболеваний в анамнезе) могут возникать реакции гиперчувствительности к гидрохлортиазиду, более вероятно у пациентов с подобной патологией в анамнезе. При применении тиазидных диуретиков наблюдались случаи обострения или реактивации системной красной волчанки.

#### *Фотосенсибилизация*

При применении тиазидных диуретиков были зарегистрированы случаи реакции фотосенсибилизации. Если во время лечения наблюдаются реакции фотосенсибилизации, прием Канверс плюс рекомендуется прекратить. Если необходимо повторное введение диуретиков, необходимо защищать участки тела, которые подвергаются воздействию солнечных лучей или искусственных УФ-лучей.

#### *Двойная блокада РААС*

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II, или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией. В отдельных случаях, когда совместное применение иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению кандесартана или валсартана в качестве дополнительной терапии к иАПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления, возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистирование симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии. Одновременное применение иАПФ или БРА II с алискиреном у пациентов с сахарным

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> противопоказано.

Антигипертензивный эффект Канверс плюс может усиливаться другими антигипертензивными лекарственными средствами.

#### 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 гидрохлоротиазида. 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.

#### Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома.

Гидрохлоротиазид, являясь производным сульфонида, может вызвать идиосинкратическую реакцию, приводя к развитию острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают резкое снижение остроты зрения или боль в глазу, и обычно возникают в период от нескольких часов до нескольких недель после начала приема препарата. Нелеченная острая закрытоугольная глаукома может привести к стойкой потере зрения.

Первичное лечение заключается в немедленном прекращении приема гидрохлортиазида. При отсутствии контроля внутриглазного давления может потребоваться срочное медикаментозное или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать наличие аллергии на сульфонидамы или пенициллины в анамнезе.

#### Особые указания в отношении вспомогательных веществ

Канверс плюс содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной патологией – непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы – не следует принимать Канверс плюс.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

В рамках клинических фармакокинетических исследований проводилось исследование варфарина, дигоксина, пероральных контрацептивов (т.е. этинилэстрадиола/левоноргестрела), глибенкламида и нифедипина. Клинически значимых лекарственных взаимодействий обнаружено не было.

Можно ожидать, что эффект гидрохлортиазида по выведению калия будет усиливаться при применении в сочетании с другими лекарственными средствами, стимулирующими выведение калия из организма и вызывающими гипокалиемию (например, другие калийуретические диуретики, слабительные, амфотерицин, карбенексон, пенициллин G натриевая соль, производные салициловой кислоты, стероиды, адренкортикотропный гормон).

Одновременное применение Канверс плюс и калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, солевых растворов, содержащих калий, и других лекарственных

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

средств, способных повышать уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин натрия, ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)) может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови. Рекомендуется проводить регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови.

Гипокалиемия и гипомагниемия, вызванные диуретиками, являются факторами, предрасполагающими к возможному возникновению кардиотоксических эффектов гликозидов наперстянки и противоаритмических лекарственных средств. Рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови при одновременном применении Канверс плюс с этими действующими веществами, а также со следующими действующими веществами, вызывающими пируэтную желудочковую тахикардию:

- Антиаритмические лекарственные средства Ia класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
- Антиаритмические лекарственные средства III класса (например, амиодарон, соталол, дофетелид, ибутилид)
- Некоторые антипсихотические лекарственные средства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол)
- Другие (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин внутривенный, галофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин внутривенный).

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 средств (т.е. селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты (>3 г/сутки) и неселективных НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта.

Как и при применении иАПФ, совместное применение БРА II и НПВС может привести к повышенному риску ухудшения функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности, и повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. По этой причине такие комбинации следует применять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. В начале сопутствующей терапии и далее этими лекарственными средствами пациенты должны получать достаточный объем жидкости, при этом рекомендуется контролировать функцию почек.

НПВП ослабляют диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффекты гидрохлортиазида. Колестипол и холестирамин снижают всасывание гидрохлортиазида. Гидрохлортиазид способен усиливать эффекты недеполяризующих миорелаксантов (например, тубокуарина).

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 средств.

Тиазидные диуретики способны усиливать гипергликемический эффект бета-блокаторов и диазоксиды. Антихолинергические лекарственные средства (например, атропин, бипериден) могут повышать биодоступность тиазидных диуретиков за счет

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

ослабления моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка. Тиазиды способны повышать риск возникновения побочных эффектов, вызываемых амантадином.

Тиазиды могут снижать почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосамида, метотрексата) и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

При совместном приеме с алкоголем, барбитуратами или анестетиками может наблюдаться усиление ортостатической гипотензии.

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. Может потребоваться корректировка дозы противодиабетических лекарственных средств, включая инсулин. Метформин следует принимать с осторожностью из-за риска лактоацидоза, вызванного нарушением функции почек, связанного с гидрохлортиазидом.

Гидрохлортиазид может снижать ответную 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. Сопутствующее лечение баклофеном, амифостином, трициклическими антидепрессантами или нейролептиками может привести к усилению антигипертензивного эффекта и может вызвать гипотензию.

#### Двойная блокада РААС

На основе имеющихся данных, двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) одновременное применение алискирена с иАПФ или БРА II противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применение иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

### **Беременность и лактация**

#### Беременность

Прием блокаторов рецепторов ангиотензина II не рекомендуется в течение первого триместра беременности и противопоказан во втором и третьем триместре беременности.

В связи с механизмом действия БРА II, нельзя исключить риск для плода. Внутриутробное воздействие иАПФ (одного из классов лекарственных средств, действующих на РААС) во втором и третьем триместрах, как сообщается, послужило причиной нарушения развития и смерти плода. Кроме того, по ретроспективным данным, использование иАПФ в первом триместре было связано с потенциальным риском врожденных дефектов. Поступали сообщения о спонтанных абортах, маловодии и нарушениях функции почек у новорожденных после того, как беременные женщины непреднамеренно принимали валсартан, блокатор рецепторов ангиотензина II. Кандесартан цилексетил не должен использоваться во время беременности или женщинами, планирующими беременность. Медицинские работники, назначающие любые лекарственные средства, действующие на РААС, должны консультировать женщин детородного возраста о потенциальной опасности

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция, по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

этих лекарственных средств во время беременности. При выявлении беременности терапию кандесартаном цилексетилом следует немедленно прекратить, и, при необходимости, назначить альтернативное лечение. Известно, что воздействие блокаторов рецепторов ангиотензина II во втором и третьем триместре вызывает фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если женщина принимала блокаторы рецепторов ангиотензина II во втором триместре беременности, необходим УЗИ-контроль черепа и функции почек плода. Младенцы, чьи матери принимали блокаторы рецепторов ангиотензина II, должны находиться под наблюдением из-за возможной артериальной гипотензии. Опыт лечения гидрохлортиазидом во время беременности, особенно во время первого триместра беременности, ограничен.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Учитывая механизм действия гидрохлортиазида, его использование во втором и третьем триместре может поставить под угрозу плацентарный кровоток плода и оказать влияние на плод и новорожденного, например, вызвать желтуху, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопению.

Гидрохлортиазид не должен использоваться при гестационных отеках, гестационной гипертензии или преэклампсии из-за риска уменьшения объема плазмы и плацентарной перфузии, без положительного эффекта на течение болезни.

Гидрохлортиазид не должен использоваться для лечения эссенциальной гипертензии у беременных женщин, за исключением редких случаев, когда не может быть использована другая терапия.

#### *Лактация*

По причине отсутствия информации о влиянии кандесартана цилексетила не рекомендуется принимать Канверс плюс во время грудного вскармливания. Предпочтительной является терапия альтернативными лекарственными средствами, обладающими доказанным профилем безопасности, особенно во время грудного вскармливания новорожденных и недоношенных детей.

Гидрохлортиазид экскретируется в грудное молоко у человека в небольших количествах. Тиазиды, вызывающие в высоких дозах интенсивный диурез, могут подавлять выработку молока. Не рекомендуется принимать Канверс плюс во время грудного вскармливания. При применении Канверса плюс во время грудного вскармливания доза должна быть настолько низкой, насколько это возможно.

#### **Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами**

Влияние Канверс плюс на способность к управлению транспортным средством и работу с механизмами не изучалось. При управлении автомобилем или сложными механизмами следует учитывать возможность возникновения головокружения или слабости на фоне антигипертензивной терапии.

#### **Побочное действие**

В контролируемых клинических исследованиях кандесартана цилексетила/гидрохлортиазида побочные явления имели легкий и преходящий характер. Показатели частоты отмены лекарственных средств по причине появления побочных явлений в группах кандесартана цилексетила/гидрохлортиазида (2,3-3,3%) и плацебо (2,7-4,3%) были практически одинаковыми. В клинических испытаниях комбинации кандесартана цилексетила/гидрохлортиазида побочные реакции ограничивались реакциями, о которых сообщалось ранее при применении кандесартана цилексетила или гидрохлортиазида.

Согласно совокупному анализу данных из клинических исследований и после начала



Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

продаж, при применении кандесартана цилексетила сообщалось о возникновении следующих побочных реакций (если учитывать явления, возникающие при применении кандесартана цилексетила на 1% чаще, чем при применении плацебо).

Частота нежелательных реакций, перечисленных ниже, определяется с помощью следующих параметров: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть установлена на основе имеющихся данных).

*Инфекции и инвазии.* Часто: респираторная инфекция.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.* Очень редко: лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз.

*Метаболические расстройства и нарушение питания.* Очень редко: гиперкалиемия, гипонатриемия.

*Нарушения со стороны нервной системы.* Часто: головокружение/вертиго, головная боль.

*Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения.* Очень редко: кашель.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.* Очень редко: тошнота; частота неизвестна: диарея.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей.* Очень редко: повышение уровня печеночных ферментов, нарушение функции печени или гепатит.

*Поражения кожи и подкожной ткани.* Очень редко: ангионевротический отек, сыпь, крапивница, зуд.

*Нарушения скелетно-мышечной системы, соединительной ткани.* Очень редко: боль в спине, артралгия, миалгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.* Очень редко: нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у пациентов с предрасположенностью.

Следующие побочные реакции наблюдались при проведении монотерапии гидрохлортиазидом, обычно в дозах 25 мг или выше.

*Доброкачественные, злокачественные новообразования и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы).*

Частота неизвестна: немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.* Редко: лейкопения, нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, угнетение функции костного мозга, гемолитическая анемия.

*Нарушения со стороны иммунной системы.* Редко: анафилактические реакции.

*Метаболические расстройства и нарушение питания.* Часто: гипергликемия, гиперурикемия, нарушение электролитного баланса (включая гипонатриемия и гипокалиемию).

*Психические расстройства.* Редко: расстройства сна, депрессия, беспокойное состояние.

*Нарушения со стороны нервной системы.* Часто: легкое головокружение, вертиго; редко: парестезия.

*Нарушения со стороны органа зрения.* Редко: преходящее снижение остроты зрения; частота неизвестна: острая миопия, острая закрытоугольная глаукома (см. раздел «Меры предосторожности»).

*Нарушения со стороны сердца.* Редко: сердечные аритмии.

*Нарушения со стороны сосудов.* Нечасто: ортостатическая гипотензия; редко: некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит).

*Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения.* Редко:

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

дыхательная недостаточность (включая пневмонит и отек легких).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.* Нечасто: анорексия, потеря аппетита, раздражение слизистой желудка, диарея, запоры; редко: панкреатит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей.* Редко: желтуха (желтуха в результате внутрипеченочного холестаза).

*Поражения кожи и подкожной ткани.* Нечасто: сыпь, крапивница, реакции фотосенсибилизации; редко: токсический эпидермальный некролиз; частота неизвестна: системная эритематозная волчанка, кожная красная волчанка.

*Нарушения скелетно-мышечной системы, соединительной ткани.* Редко: мышечные спазмы.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.* Часто: глюкозурия; редко: нарушение функции почек и интерстициальный нефрит.

*Общие расстройства.* Часто: слабость; редко: лихорадка.

*Лабораторные и инструментальные данные.* Часто: повышение уровней холестерина и триглицеридов; редко: повышение уровня азота мочевины крови и креатинина сыворотки крови.

*Описание нежелательных реакций:*

Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований между гидрохлортиазидом и НМРК была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь (см. раздел «Меры предосторожности»).

## **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.

Наиболее важным проявлением передозировки гидрохлортиазида является острая потеря жидкости и электролитов. Также можно наблюдать возникновение таких симптомов как головокружение, гипотензия, жажда, тахикардия, желудочковые аритмии, седативный эффект/нарушение сознания и мышечные судороги.

### *Лечение передозировки*

Специальной информации по лечению передозировки не существует. Тем не менее, в случае передозировки следует предпринять следующие меры. При необходимости можно 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.

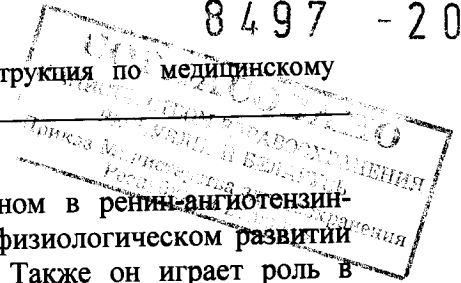
Кандесартан путем гемодиализа из организма не выводится. Степень эффективности гемодиализа при выведении гидрохлортиазида из организма не известна.

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и диуретики. Код АТХ: C09DA06

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)



### Фармакодинамика

Ангиотензин II является основным действующим гормоном в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Он играет главную роль в патофизиологическом развитии гипертензии и других сердечнососудистых расстройств. Также он играет роль в патогенезе гипертрофии органов и поражении органов-мишеней. Основные патофизиологические эффекты ангиотензина II, такие как вазоконстрикция, стимулирование синтеза альдостерона, регулирование солевого и водного гомеостаза и стимуляция клеточного роста, опосредованы рецепторами 1 типа (AT1). Кандесартан цилексетил является пролекарством, которое быстро превращается в активное вещество кандесартан путем эфирного гидролиза, происходящего в процессе всасывания из желудочно-кишечного тракта. Кандесартан является селективным блокатором рецепторов AT1 ангиотензина II. Он прочно связывается с рецепторами и медленно диссоциирует. Стимулирующей способностью он не обладает.

Кандесартан не влияет на АПФ или другие ферментные системы, обычно затрагиваемые при применении иАПФ. Поскольку БРА II не оказывают влияния на разрушение кининов или метаболизм других веществ, таких как субстанция P, они не вызывают реакций в виде кашля. В контролируемых клинических исследованиях, где проводили сравнение кандесартана цилексетила с иАПФ, среди пациентов, получавших лечение кандесартаном цилексетилом, частота кашля была меньшей. Кандесартан не связывается и не блокирует другие гормональные рецепторы, а также не оказывает влияния на ионные каналы, играющие важную роль в регулировании функции сердечно-сосудистой системы. Антагонистическое действие на рецепторы AT1 приводит к дозозависимому повышению уровней ренина в плазме крови, уровней ангиотензина I и ангиотензина II, а также к снижению концентрации альдостерона в плазме крови. Влияние кандесартана цилексетила в дозах 8-16 мг (средняя доза 12 мг) один раз в сутки на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний оценивались в рамках рандомизированного клинического исследования с участием 4 937 пожилых пациентов (в возрасте от 70 до 89 лет, при этом 21% из них был в возрасте 80 лет и старше), страдающих легкой и умеренной гипертензией (наблюдение в среднем продолжалось в течение 3,7 лет) (Исследование когнитивной способности и прогнозов у пожилых пациентов, Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Пациенты получали лечение кандесартаном или плацебо, при добавлении других антигипертензивных лекарственных средств при необходимости. В группе кандесартана артериальное давление снижалось с 166/90 до 145/80 мм. рт. ст., а в контрольной группе с 167/90 до 149/82 мм.рт.ст. Статистически значимой разницы в рамках основного конечного показателя и больших сердечно-сосудистых явлений (сердечно-сосудистой смертности, нелетального инсульта, нелетального инфаркта миокарда) не наблюдалось. В группе кандесартана наблюдалось 26,7 явлений на 1000 пациент-лет, а в контрольной группе наблюдалось 30,0 явлений на 1000 пациент-лет (относительный риск 0,89, 95% ДИ от 0,75 до 1,06, p=0,19).

Гидрохлортиазид подавляет активную реабсорбцию натрия, главным образом в дистальных отделах почечных канальцев, и способствует экскреции натрия, хлоридов и воды. Почечная экскреция калия и магния возрастает дозозависимо, в то же время в большей степени увеличивается реабсорбция кальция. Гидрохлортиазид снижает объем циркулирующей плазмы крови и внеклеточной жидкости, снижает сердечный выброс и артериальное давление крови. При длительной терапии снижение периферического сопротивления сосудов вызывает снижение артериального давления. Крупные клинические исследования показали, что длительная терапия гидрохлортиазидом снижает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Кандесартан и гидрохлортиазид оказывают аддитивное антигипертензивное действие. У пациентов с гипертензией Канверс плюс обеспечивает длительное и эффективное

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

снижение артериального давления без рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений. При применении данного лекарственного средства не наблюдается серьезной и выраженной гипотензии при приеме первой дозы, а также не наблюдается эффекта рикошета после его отмены. После приема однократной дозы Канверс плюс начало антигипертензивного действия обычно происходит в течение 2 часов. При постоянном применении лекарственного средства наибольший антигипертензивный эффект достигается в течение четырех недель и сохраняется на протяжении всего долгосрочного лечения. Канверс плюс при приеме один раз сутки обеспечивает эффективное и мягкое снижение артериального давления в течение 24 часов, с минимальной разницей между максимальным и минимальным эффектами в интервале дозирования. В двойном слепом рандомизированном исследовании Канверс плюс при приеме один раз в сутки в значительной степени снижал артериальное давление, и позволял достичь контроля АД у значительного большего числа пациентов, чем зарегистрированное аналогичное комбинированное лекарственное средство, содержащее БРА II и гидрохлортиазид. В двойных слепых рандомизированных исследованиях частота побочных явлений, особенно кашля, при лечении кандесартаном цилексетилом/гидрохлортиазидом была ниже, чем при лечении комбинированными лекарственными средствами, в состав которых входит иАПФ и гидрохлортиазид.

Кандесартан цилексетил/гидрохлортиазид обладает равной эффективностью у различных пациентов, независимо от возраста и пола.

В настоящее время еще не получены данные о применении кандесартана цилексетила/гидрохлортиазид у пациентов с заболеваниями почек/нефропатией, сниженной фракцией выброса левого желудочка/застойной сердечной недостаточностью и постинфарктным кардиосклерозом.

#### Немеланомный рак кожи

На основании данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между приемом гидрохлортиазид 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 гидрохлортиазид (суммарная доза  $\geq 50000$  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 гидрохлортиазид: 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 гидрохлортиазид (~ 25000 мг) и до 7,7 (5,7-10,5) при применении наиболее высоких кумулятивных доз препарата (~ 100000 мг) (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### **Фармакокинетика**

##### Абсорбция и распределение

##### Кандесартан цилексетил

После приема внутрь кандесартан цилексетил превращается в активное вещество - кандесартан. Абсолютная биодоступность кандесартана при приеме раствора кандесартана цилексетила внутрь составляет примерно 40%. Относительная биодоступность таблетированной формы кандесартана цилексетила в сравнении с

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

аналогичным раствором для приема внутрь составляет примерно 34%, при этом данный показатель постоянен. Средняя максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается в течение 3-4 часов после приема таблетки внутрь. В пределах терапевтического диапазона сывороточные концентрации кандесартана возрастают линейно с увеличением доз лекарственного средства. Различий в рамках фармакокинетики кандесартана в зависимости от пола пациента не обнаружено. Пища не оказывает значимого влияния на показатель площади под кривой зависимости сывороточной концентрации от времени (AUC) для кандесартана. Кандесартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови (более чем на 99%). Кажущийся объем распределения для кандесартана составляет 0,1 л/кг.

#### *Гидрохлортиазид*

Гидрохлортиазид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, при этом его абсолютная биодоступность составляет примерно 70%. Сопутствующий прием пищи увеличивает всасывание примерно на 15%. У пациентов с сердечной недостаточностью и выраженными отеками биодоступность может снижаться. Связывание гидрохлортиазида с белками плазмы крови составляет примерно 60%. Кажущийся объем распределения составляет примерно 0,8 л/кг.

#### Метаболизм и выведение

##### *Кандесартан цилексетил*

Кандесартан выделяется, главным образом, в неизменном виде с мочой и желчью, и лишь в незначительной степени подвергается метаболизму в печени (CYP2C9). Данные из проведенных исследований взаимодействия свидетельствуют об отсутствии влияния на ферменты CYP2C9 и CYP3A4. На основании данных, полученных в условиях *in vitro*, при применении в условиях *in vivo* никаких взаимодействий с лекарственными средствами, метаболизируемыми посредством изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 системы цитохрома P450 не ожидается. Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) кандесартана из плазмы крови составляет примерно 9 часов. При многократном его применении накопления в организме не наблюдается. При применении кандесартана цилексетила в сочетании с гидрохлортиазидом период полувыведения кандесартана (примерно 9 часов) остается неизменным. При одновременном применении с гидрохлортиазидом наблюдается увеличение показателей AUC (15-18%) и  $C_{max}$  (23-24%) для кандесартана. Клинической значимости это не имеет. Кроме этого, до перехода на терапию Канверс плюс рекомендуется установить необходимую дозу его отдельных компонентов методом постепенного титрования доз. При многократном применении лекарственных средств в комбинации дополнительного накопления кандесартана в организме в сравнении с монотерапией не происходит.

Общий клиренс плазмы крови для кандесартана составляет примерно 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс составляет примерно 0,19 мл/мин/кг. Почечная элиминация кандесартана происходит как посредством клубочковой фильтрации, так и посредством активной канальцевой секреции. При приеме внутрь  $^{14}C$ -меченного 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 выделяется практически полностью в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) для гидрохлортиазида составляет примерно 8 часов. Примерно 70% принятой внутрь дозы выделяется с мочой в течение 48 часов. При применении гидрохлортиазида в сочетании с кандесартаном цилексетилом

Канверс плюс 8 мг/12,5 мг, 16 мг/12,5 мг таблетки - инструкция по медицинскому применению (одновременно листок-вкладыш)

период полувыведения гидрохлортиазида (примерно 8 часов) остается неизменным. При многократном применении лекарственных средств в комбинации дополнительного накопления гидрохлортиазида в организме в сравнении монотерапией не происходит.

#### Фармакокинетика у особых групп пациентов

##### Кандесартан цилексетил

У пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет) показатели  $C_{max}$  и AUC для кандесартана в сравнении с молодыми пациентами возрастают примерно на 50% и 80% соответственно. Тем не менее, ответная реакция со стороны артериального давления и частота побочных явлений при применении конкретных доз Канверс плюс у молодых пациентов и пожилых пациентов одинаковы.

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. Соответствующие изменения показателей у пациентов с тяжелым нарушением функции почек составляли соответственно примерно 50% и 110%. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) кандесартана возрастал примерно вдвое. Фармакокинетические показатели у пациентов, находящихся на гемодиализе, были аналогичны показателям, наблюдаемым у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени отмечается повышение показателя AUC кандесартана на 23%.

##### Гидрохлортиазид

У пациентов с нарушением функции почек конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) гидрохлортиазида увеличивается.

#### **Срок годности**

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

Алюминиевые/алюминиевые блистеры с поглотителями влаги в упаковке №10х3, упакованные в картонную коробку вместе с инструкцией по применению.

#### **Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

#### **Производитель**

Производитель: Лек д.д., Тримлини 2д, Лендава, Словения.

Владелец регистрационного удостоверения: Сандоз Фармасьютикалз д.д., Любляна, Словения.