

## **Состав**

*действующие вещества:* candesartani cilexetilum, hydrochlorothiazidum;

1 таблетка содержит кандесартана цилексетила, в пересчете на 100% вещество 32 мг, гидрохлоротиазид, в пересчете на 100% вещество 25 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный повидон (К-30); кальция кармеллоза; магния стеарат железа оксид красный (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* розовые продолговатые двояковыпуклые таблетки с чертой для деления с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензина II. Код АТХ С09D А06.

## **Фармакодинамика**

Кандесартана цилексетил является пролекарством, быстро превращаются в активное вещество - кандесартан - путем сложноэфирной гидролиза во время абсорбции из пищеварительного тракта. Кандесартан является селективным антагонистом АТ1-рецепторов ангиотензина II с крепким связыванием и медленной диссоциацией с ними. Он не имеет активности агониста.

Кандесартан не ингибируется АПФ (АПФ), что превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Влияния на АПФ и потенцирование брадикинина или субстанции Р нет. При сравнении кандесартана с ингибиторами АПФ развитие кашля реже встречался у пациентов, получавших кандесартан.

Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, которые, как известно, играют роль в сердечно-сосудистой

регуляции. Антагонизм AT1 рецепторов приводит к дозозависимому повышению уровня ренина плазмы крови, ангиотензина I и ангиотензина II, а также к снижению уровня альдостерона в плазме крови.

Влияние кандесартана цилексетила в дозе 16 мг один раз в сутки на заболеваемость и летальность от сердечно-сосудистых заболеваний изучалась в рандомизированном клиническом исследовании у пациентов пожилого возраста с легкой или умеренной артериальной гипертензией. Пациенты принимали кандесартан или плацебо с другими гипотензивными средствами в случае необходимости. Артериальное давление снизилось с 166/90 до 145/80 мм рт. ст. в группе кандесартана, и с 167/90 до 149/82 мм рт. ст. в контрольной группе. Статистически значимой различия в количестве значительных сердечно-сосудистых явлений не наблюдалось.

Гидрохлортиазид блокирует реабсорбцию натрия, главным образом, в дистальных почечных канальцах, и способствует выведению натрия, хлоридов и воды. Почечное выведение калия и магния повышается в зависимости от дозы препарата, тогда как кальций реабсорбируется в большей степени.

Гидрохлортиазид снижает объем плазмы и внеклеточной жидкости и уменьшает минутный сердечный выброс и артериальное давление (АД). При длительной терапии снижен периферическое сопротивление способствует снижению АД.

Кандесартан и гидрохлортиазид оказывают аддитивный антигипертензивный эффект. У пациентов, страдающих артериальной гипертензией, Касарк® HD приводит к дозозависимому и длительного снижения АД. Антигипертензивная активность обусловлена уменьшением системного периферического сопротивления без рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений. Нет информации по тяжелой или чрезмерной артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата или синдрома отмены.

После приема разовой дозы препарата Касарк® HD начало антигипертензивного эффекта обычно наступает в пределах 2 часов. При постоянном лечении наибольшее снижение АД с любой дозой достигается в течение 4 недель и поддерживается при длительном лечении. Касарк® HD при приеме 1 раз в сутки обеспечивает эффективное и равномерное снижение АД в течение 24 часов с небольшой разницей между максимальным и минимальным эффектами в течение интервала дозирования. Касарк® HD одинаково эффективен независимо

от возраста и пола пациентов.

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований установлено кумулятивный дозозависимый связь между приемом гидрохлоротиазида и риском возникновения немеланомного рака кожи (НРШ) - базальноклеточный (БКК) и плоскоклеточной (ПКК) карциномы.

В исследовании было определено 71533 случая БКК и 8629 случаев ПКК с выборкой в 1430833 и 172462 человека соответственно. Соотношение шансов для БКК при применении гидрохлоротиазида в высоких кумулятивных дозах - от 50 000 мг ( $\approx$  5-6 лет при ежедневном приеме 25 мг) составило - 1,29 (доверительный интервал (ДИ 95%) - 1,23 - 1,35), а для ПКК - 3,98 (ДИ - 3,68 - 4,31). Четкая связь между кумулятивной дозой и частотой проявлений наблюдался как для БКК, так и для ПКК.

В другом исследовании показано наличие возможной связи между раком губы (РГ, вариация ПКК) и приемом гидрохлоротиазида: 633 случая РГ сравнивались с контрольной группой в 63 067 человек из-за использования стратегии отбора образцов риска. Соотношение шансов РГ при длительном приеме гидрохлоротиазида по сравнению с общей популяцией составило - 2,1 (ДИ - 1,7 - 2,6).

При кумулятивной дозе в 25 000 мг ( $\approx$  3 года при ежедневном приеме 25 мг) соотношение шансов увеличивалось до 3,9 (ДИ - 3,0 - 4,9), а при высоких кумулятивных дозах в 100 000 мг ( $\approx$  10-12 лет при ежедневном приеме 25 мг) - до 7,7 (ДИ - 5,7 - 10,5). (См. Также раздел «Особенности применения»).

На сегодняшний день нет данных о применении кандесартана цилексетила / гидрохлоротиазид пациентам с заболеваниями почек / нефропатией, снижением функции левого желудочка / застойной сердечной недостаточностью и состоянием после перенесенного инфаркта миокарда.

## **Фармакокинетика**

*Абсорбция и распределение.*

### Кандесартана цилексетил.

Кандесартана цилексетил является пролекарством, которые могут применяться перорально. Он быстро превращается в активное вещество кандесартан путем сложноэфирной гидролиза во время абсорбции из пищеварительного тракта, прочно связывается с АТ1-рецепторами и медленно распадается. Биодоступность таблетки составляет 40%. Максимальная концентрация в сыворотке крови (С<sub>max</sub>) достигается через 3-4 часа после приема. Концентрации кандесартана в сыворотке крови растут линейно с повышением доз в пределах терапевтической дозы.

Разницы в фармакокинетике кандесартана, которая была связана с полом, не наблюдается. Прием пищи не оказывает существенного влияния на площадь под кривой концентрация-время (AUC).

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

### Гидрохлортиазид.

Гидрохлортиазид быстро абсорбируется в пищеварительном тракте с абсолютной биодоступностью 70%. Прием пищи улучшает абсорбцию гидрохлортиазида примерно на 15%. Биодоступность может снижаться у пациентов с сердечной недостаточностью и выраженными отеками. Связывание гидрохлортиазида с белками плазмы крови составляет около 60%. Видимый объем распределения - около 0,8 л / кг.

### *Метаболизм и выведение из организма.*

### Кандесартана цилексетил.

Кандесартан, главным образом, выводится из организма с мочой и желчью в неизменном виде и лишь в незначительной степени - путем печеночного метаболизма (CYP2C9). Имеющиеся исследования взаимодействия указывают на

отсутствие влияния на CYP2C9 и CYP3A4. Учитывая данные *in vitro*, не ожидается взаимодействия *in vivo* с лекарственными средствами, метаболизм которых зависит от изоэнзимов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 цитохрома P450.

Период полувыведения кандесартана составляет примерно 9:00. После приема многократных доз кумуляции препарата в организме не происходит. Период полувыведения кандесартана после приема кандесартана цилексетила в комбинации с гидрохлортиазидом остается неизменным.

Наблюдается повышение показателя AUC (15-18%) и максимальной концентрации (23-24%) кандесартана при применении с гидрохлортиазидом, но это не имеет клинического значения. Кроме того, перед переходом на применение Касарк® HD рекомендуется титрование отдельных компонентов. Дополнительной кумуляции кандесартана после приема повторных доз комбинации по сравнению с монотерапией не происходит.

Общий клиренс кандесартана составляет примерно 0,37 мл / мин / кг, а почечный клиренс - около 0,19 мл / мин / кг. Почечная экскреция кандесартана осуществляется путем как гломерулярной фильтрации, так и активной канальцевой секреции. После приема внутрь <sup>14</sup>C-меченого кандесартана цилексетила примерно 26% дозы выводится с мочой в виде кандесартана и 7% - в виде неактивного метаболита, хотя приблизительно 56% дозы в кале в виде кандесартана и 10% - в виде неактивного метаболита.

#### Гидрохлортиазид.

Гидрохлортиазид не метаболизируется и выводится в основном в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Конечный период полувыведения составляет 8:00. Примерно 70% дозы, принятой внутрь, выводится с мочой в течение 48 часов. Период полувыведения гидрохлортиазидом остается неизменным при комбинации с кандесартаном цилексетилом. Дополнительной кумуляции гидрохлортиазидом после приема повторных доз комбинации по сравнению с монотерапией не происходит.

## *Фармакокинетика в особых категориях пациентов.*

### Кандесартана цилексетил.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) максимальная концентрация и AUC кандесартана повышены примерно на 50% и 80% соответственно по сравнению с молодыми пациентами. Однако реакция АД и частота возникновения побочных эффектов являются одинаковыми после приема установленной дозы кандесартана у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек максимальная концентрация и AUC кандесартана повышается после многократного приема доз примерно на 50% и 70% соответственно, тогда как период полувыведения остается неизменным. Соответствующие изменения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью составляют примерно 50% и 110% соответственно, а период полувыведения увеличивается в 2 раза.

Показатель AUC кандесартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, подобный тому, который наблюдается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести отмечается повышение показателя AUC кандесартана на 23% в одном исследовании и на 80% в другом исследовании. Опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

### Гидрохлортиазид.

Конечный период полувыведения гидрохлортиазида увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью.

## **Показания**

Эссенциальная гипертензия у взрослых пациентов в случаях, когда монотерапия кандесартана цилексетилом или гидрохлоротиазидом недостаточно.

## **Противопоказания**

1. Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата или к производным сульфаниламидов (гидрохлоротиазид является производным сульфаниламидов).
2. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ППТ).
3. Тяжелая печеночная недостаточность и / или застой желчи.
4. Стойкая гипокалиемия или гиперкальциемия.
5. Подагра.
6. Период беременности и кормления грудью.
7. Возраст до 18 лет.
8. Пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) противопоказано одновременное применение препарата Касарк® HD с лекарственными средствами, содержащими алискирен (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» ).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Клинически значимого лекарственного взаимодействия кандесартана с соединениями, которые содержат гидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, пероральные контрацептивы (такие как этинилэстрадиол / левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин, не обнаружено.

Другие антигипертензивные средства могут усиливать антигипертензивный эффект Касарк® HD. Можно ожидать, что снижение уровня калия, что характерно для гидрохлоротиазид, усиливается другими лекарственными средствами, которые ассоциируются с потерей калия и гипокалиемией (например другими калийсберегающими диуретиками, послабляющими средствами, амфотерицином, карбеноксолоном, пенициллином G натрия, производными салициловой кислоты).

Опыт применения других лекарственных средств, влияющих на РААС, предполагает, что сопутствующее применение Касарк® HD с калийсберегающими диуретиками, калиевыми добавками, заменителями соли, содержащими калий, или другими лекарственными средствами, которые могут повысить уровень калия (например гепарин), может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови.

Гипокалиемия, вызванная диуретиками, и гипомагниемия способствуют потенциальным кардиотоксическим эффектам гликозидов наперстянки и противоаритмических средств. При одновременном применении Касарк® HD с этими лекарственными средствами рекомендуется проводить периодический мониторинг уровня калия сыворотки крови.

Рекомендуется мониторинг уровня калия в сыворотке крови, если Касарк® HD назначать одновременно с такими лекарственными средствами, а также со следующими лекарственными препаратами, которые могут вызвать *torsades de pointes* (пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт»):

- антиаритмические средства класса Ia (например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические средства класса III (например амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид);
- некоторые антипсихотические препараты (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циамемазин, сульпирид, сультопридом, амисульприд, тиаприд, пимозида, галоперидол, дроперидол);
- другие лекарственные средства (например бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного применения, галофантрин, Кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин для внутривенного применения).

Возможно обратимое повышение уровня лития в сыворотке крови и его токсичности при одновременном применении лития с ингибиторами АПФ или гидрохлоротиазидом. Подобный эффект может возникнуть с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II), поэтому при одновременном применении

рекомендуется тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

При одновременном применении АРА ИИ с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС, например селективными ингибиторами ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислотой (> 3 г / сут) и неселективными НПВС) может отмечаться ослабление гипотензивного эффекта.

Как и при применении ингибиторов АПФ, одновременное применение АРА ИИ с НПВП может увеличить риск развития почечной недостаточности, включая острую почечную недостаточность, а также повышение уровня калия сыворотки крови, особенно у пациентов с нарушениями функции почек в анамнезе. Данную комбинацию следует применять с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста.

Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, а также следует учитывать необходимость мониторинга функции почек после начала сопутствующей терапии и периодического мониторинга позже.

НПВС уменьшают диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффект гидрохлортиазида.

Холестипол или холестирамин уменьшают абсорбцию гидрохлортиазида.

Гидрохлортиазид может усиливать эффект неполяризующих релаксантов скелетных мышц (например тубокурарином).

Тиазидные диуретики могут повышать уровень кальция сыворотки через его пониженное вывода. При назначении кальциевых добавок или витамина D необходимо следить за уровнями кальция в сыворотке крови и соответственно корректировать дозу.

Тиазиды могут усиливать гипергликемический эффект  $\beta$ -блокаторов и диазоксида.

Антихолинергические препараты (такие как атропин, биперидена) могут повышать биодоступность диуретиков тиазидного типа, снижая моторику желудочно-кишечного тракта и скорость опорожнения желудка.

Тиазиды могут повысить риск побочных эффектов, амантадина.

Тиазиды могут уменьшать почечный клиренс цитотоксических препаратов (циклофосфамид, метотрексат) и усиливать их миелосупрессивного эффекты.

Можно ожидать, что снижение уровня калия, что характерно для гидрохлортиазид, усиливается другими лекарственными средствами, которые ассоциируются с потерей калия и гипокалиемией (например стероидами, АКГГ).

Одновременный прием алкоголя, барбитуратов или анестетиков может привести к постуральной гипотензии.

Лечение тиазидными диуретиками может ухудшить переносимость глюкозы. Может возникнуть необходимость в коррекции дозы противодиабетических средств, включая инсулин.

Метформин следует назначать с осторожностью, поскольку повышается риск лактацидоз, вызванного возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с гидрохлортиазидом.

Гидрохлортиазид может вызвать снижение реакции артерий на прессорные амины (например, адреналин), но этого недостаточно для исключения

прессорного эффекта.

Гидрохлоротиазид при одновременном применении с йодированной рентгенконтрастной веществеом в высоких дозах может повышать риск острой почечной недостаточности.

При одновременном назначении с циклоспорином может повышаться риск гиперурикемии и осложнений вроде подагры.

Одновременное применение с баклофен, амифостин, трициклическими антидепрессантами или нейролептиками может привести к усилению гипотензивного эффекта и вызвать артериальную гипотонию.

Согласно данным клинических исследований, двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС), возникающая в результате комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном, связана с более высокой частотой возникновения побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в том числе острой почечной недостаточности), по сравнению с применением одного лекарственного средства, влияет на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Прием пищи не влияет на биодоступность кандесартана. Клинически значимого взаимодействия между гидрохлоротиазидом и пищей нет.

## **Особенности применения**

### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)*

Существуют данные о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). В результате возникает двойная

блокада РААС, поэтому комбинированное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если абсолютно необходимо применение терапии двойной блокады, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного контроля функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Пациентам с диабетической нефропатией не следует одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

### *Беременность.*

Специальных исследований препарата Касарк® HD в период беременности и кормления грудью не проводилось. Влияние связанные с воздействиями отдельных компонентов препарата.

Начинать лечение АРА II во время беременности не следует. Кроме случаев, когда длительное лечение АРА ИИ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативные антигипертензивные средства, применение которых безопасно в период беременности. При обнаружении беременности следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Применение АРА II противопоказано в период беременности. При диагностировании беременности прием препарата следует немедленно прекратить. При необходимости следует назначать альтернативную терапию (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

*Другие антигипертензивные лекарственные средства.*

Эффект снижения артериального давления при применении препарата Касарк® HD может быть усилен сопутствующим применением других антигипертензивных лекарственных средств.

#### *Почечная недостаточность.*

Этой категории пациентов желательно применять петлевые диуретики, а не тиазидов. При применении препарата Касарк® HD пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется периодический мониторинг уровня калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови.

#### *Трансплантация почек.*

Нет опыта применения препарата Касарк® HD пациентам, которые недавно перенесли трансплантацию почек.

#### *Стеноз почечной артерии.*

Другие лекарственные средства, влияющие на РААС, например, ингибиторы АПФ, могут повышать уровень мочевины и креатинина сыворотки крови у пациентов с двусторонним или монолатеральным стенозом почечной артерии. Подобный эффект можно ожидать при применении АРА II в.

#### *Уменьшение ОЦК.*

У пациентов с уменьшением ОЦК и / или гипонатриемией может возникнуть симптоматическая гипотензия, как и при применении других средств, влияющих на РААС. Поэтому не рекомендуется применять Касарк® HD, пока ОЦК НЕ будет скорректирован.

### *Анестезия и хирургические вмешательства.*

У пациентов, получающих лечение АРА ИИ, артериальная гипотензия может развиться во время анестезии и хирургических вмешательств через блокаду РААС. В редких случаях артериальная гипотензия может быть настолько тяжелой, что может возникнуть необходимость применения изотонических солевых растворов внутривенно и / или вазопрессоров.

### *Печеночная недостаточность.*

Тиазиды следует с осторожностью применять пациентам с печеночной недостаточностью или прогрессирующими заболеваниями печени, поскольку незначительные изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать печеночную кому. Клинического опыта применения препарата пациентам с печеночной недостаточностью нет.

### *Стеноз аорты или митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.*

Как и при применении других сосудорасширяющих средств, необходимо соблюдать особую осторожность при лечении пациентов с гемодинамически значимым стенозом аорты или митрального клапана или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

### *Первичный гиперальдостеронизм.*

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на антигипертензивные лекарственные средства, действующие путем подавления

РААС. Поэтому применение препарата таким пациентам не рекомендуется.

### *Нарушение электролитного баланса.*

Как и в любых пациентов, получающих терапию диуретиками, через соответствующие промежутки времени следует проводить периодическое определение электролитов сыворотки крови.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызвать нарушение водно-электролитного баланса (гиперкальциемию, гипокалиемию, гипонатриемию, гипомагниемию и гипохлоремический алкалоз).

Тиазидные диуретики могут снижать выведение кальция с мочой и вызывать преходящее и незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови.

Заметная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. К проведению проверки функции паращитовидных желез применение тиазидов следует прекратить.

Гидрохлортиазид дозозависимо усиливает выведение калия с мочой, что может привести к гипокалиемии. Этот эффект гидрохлоротиазида менее выражен при применении его в комбинации с кандесартана цилексетилом. Риск гипокалиемии может быть повышенным у пациентов с циррозом печени, с усиленным диурезом, с недостаточным пероральным приемом электролитов и у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами или АКТГ.

Опираясь на опыт применения других лекарственных средств, влияющих на РААС, одновременное применение Касарк® HD и калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок или солевых заменителей или других средств, которые могут повысить уровень калия в сыворотке крови (например гепарина), может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови.

Лечение ингибиторами АПФ или АРА ИИ может привести к гиперкалиемии, особенно при наличии сердечной недостаточности и / или почечной недостаточности.

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

Влияние на метаболизм и эндокринную систему.

Лечение тиазидными диуретиками может нарушить толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических средств, включая инсулин. Во время терапии тиазидами может проявиться латентный сахарный диабет. С терапией тиазидными диуретиками ассоциировалось повышение уровня холестерина и триглицеридов. Однако при дозе гидрохлоротиазида 25 мг, содержащийся в препарате, побочные эффекты минимальны или их нет.

Тиазидные диуретики повышают концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и могут спровоцировать развитие подагры у предрасположенных пациентов.

### *Светочувствительность*

Во время терапии тиазидными диуретиками отмечались случаи появления реакций светочувствительности. При возникновении реакций светочувствительности рекомендуется прекратить. Если есть необходимость снова назначить диуретики, рекомендуется защитить уязвимые участки от воздействия солнца или источников искусственного ультрафиолета.

### *Немеланомный рак кожи*

Повышение риска НРШ при увеличении кумулятивной дозы гидрохлортиазида было изучено в двух эпидемиологических исследованиях, которые базировались на анализе случаев с Датского национального реестра рака.

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может выступать в качестве возможного механизма развития НРШ.

Пациенты, принимающие гидрохлортиазид, должны быть проинформированы о риске НРШ и имеют регулярно осматриваться на наличие новых поражений кожи. В случае самостоятельного выявления изменений на коже пациенты должны немедленно сообщить об этом врачу.

Для минимизации риска развития НРШ возможно применение определенных профилактических мер, таких как ограничение влияния солнечного и ультрафиолетового облучения, а в случае невозможности - применение соответствующей защиты кожи. При обнаружении подозрительных поражений кожи, их следует немедленно изучить как потенциально злокачественные, включая путем гистологического исследования биопсий. Целесообразности дальнейшего использования гидрохлортиазида должна быть пересмотрена у пациентов, имеющих в анамнезе НРШ (см. Также раздел «Побочные реакции»).

#### *Общие сведения.*

У пациентов, чей сосудистый тонус и функция почек зависят преимущественно от активности РААС (например, пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или с заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), лечение другими лекарственными средствами, влияющими на эту систему, ассоциировалось с острой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией или, изредка, с острой почечной недостаточностью. Возможность подобных эффектов нельзя исключать при применении АРА II в.

Как и в случае с любыми другими антигипертензивными препаратами, чрезмерное снижение АД у пациентов с ишемической кардиопатией или ишемическими цереброваскулярными заболеваниями может привести к

инфаркту миокарда или инсульта.

Реакции гиперчувствительности к гидрохлортиазида могут возникнуть у пациентов с или без аллергии, или бронхиальной астмы в анамнезе, однако более вероятны у пациентов с такими заболеваниями.

Возможно обострение или активация системной красной волчанки при применении тиазидных диуретиков.

Препарат содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества, поэтому его не следует принимать пациентам с редкими наследственными состояниями непереносимости галактозы, лактазной недостаточности Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Препарат содержит тартразин, поэтому может вызвать аллергических реакций.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не изучали, однако, учитывая фармакодинамические свойства кандесартана, влияние маловероятно. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможность возникновения артериальной гипотензии во время лечения Касарк® HD, которая может сопровождаться головокружением и повышенной утомляемостью.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Существуют очень ограниченные данные по применению Касарк® HD беременным женщинам. Этих данных недостаточно, чтобы сделать выводы относительно потенциального риска для плода, если препарат применять во время первого триместра. У людей плодовая почечная перфузия, которая зависит от развития ренин-ангиотензин-, начинается во II триместре. Следовательно, риск для плода повышается, если принимать Касарк® HD во время II или III триместр беременности.

Применение в течение II и III триместров беременности лекарственных средств, действующих непосредственно на ренин-ангиотензиновую систему, может нанести ущерб плоду и новорожденному (гипотензия, почечная дисфункция, олигурию и / или анурией, олигогидрамнион, гипоплазия черепа, задержка внутриутробного развития) и летальный исход. Описаны случаи гипоплазии легких, аномалий лица и контрактур конечностей.

Исследования на животных с применением кандесартана цилексетила продемонстрировали повреждения почек у плода на поздних сроках беременности и новорожденных. Этот механизм считается фармакологически опосредованным через влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

## Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Касарк® HD противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным.

## Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид проникает через плацентарный барьер. На основании фармакологического механизма действия гидрохлортиазида его применения в течение II и III триместров беременности может нарушить фетоплацентарный кровообращение и может вызвать такие фетальные и неонатальные осложнения как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

Не следует применять гидрохлортиазид при гестационных отеках, гестационной гипертензии у беременных или пре-эклампсии в связи с риском уменьшения объема плазмы крови и развития гипоперфузии плаценты и отсутствием каких-либо положительных эффектов по течению заболевания.

Не следует применять гидрохлоротиазид при эссенциальной гипертензии беременным, за исключением редких случаев, когда для таких пациентов нет другого альтернативного лечения.

#### *Кормление грудью.*

Неизвестно, проникает ли кандесартана цилексетил в молоко, но из-за наличия потенциальной нежелательного воздействия на грудных младенцев Касарк® HD не следует применять в период кормления грудью.

### **Способ применения и дозы**

#### *Дозировки.*

Рекомендуемая начальная и обычная поддерживающая доза Касарк® HD составляет 16 мг/12,5 мг (1/2 таблетки препарата Касарк® HD или 1 таблетка Касарк® Н) 1 раз в сутки. Если достаточный контроль артериального давления не достигается через 4 недели лечения доза 16 мг/12,5 мг 1 раз в сутки, дозу можно повысить до 32 мг/25 мг (1 таблетка Касарк® HD) 1 раз в сутки.

Терапию следует корректировать в соответствии с реакцией АД.

Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель от начала лечения.

Перед переводом пациента на Касарк® HD дозу кандесартана цилексетила следует титровать с учетом АД. При клинической целесообразности возможен прямой переход с монопрепаратов на комбинированный препарат Касарк® HD.

Если достаточный контроль АД не достигается при применении Касарк® HD в дозировке 32 мг / 25 мг, следует рассмотреть целесообразность альтернативных методов лечения. Дозы кандесартана цилексетила более 32 мг, не имеют эффекта снижения АД.

#### *Применение.*

Препарат Касарк® HD следует принимать 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Биодоступность кандесартана не зависит от приема пищи.

Отсутствуют данные о клинически значимой связи между гидрохлоротиазидом и приемом пищи.

#### *Применение у пациентов пожилого возраста.*

Корректировка начальной дозы пациентам пожилого возраста не требуется.

Применение пациентам с уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК).

Для пациентов, у которых существует риск артериальной гипотензии, например для пациентов с возможным уменьшением объема циркулирующей крови, следует рассматривать начальную дозу кандесартана цилексетила 4 мг. Таким пациентам не рекомендуется назначение комбинированного препарата в дозе 16 мг / 12,5 мг или 32 мг / 25 мг. Таким пациентам следует назначать монопрепарат кандесартана цилексетила (Касарк®) в дозе 4 мг или 8 мг, в зависимости от степени тяжести и переносимости с добавлением соответствующей дозы гидрохлоротиазида в случае необходимости.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью.*

Данной категории пациентов желательно применять петлевые, а не тиазидные диуретики. Касарк® HD не следует применять для лечения пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ППТ). Рекомендуется титрования дозы кандесартана цилексетила для пациентов с почечной недостаточностью, клиренс креатинина у которых составляет  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ППТ до начала лечения Касарк® HD (для пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести рекомендуется постепенное подбор дозировки ).

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью.*

Рекомендуется титрования дозы кандесартана цилексетила для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести до начала лечения Касарк® HD (рекомендуемое постепенный подбор дозы). Дозу можно корректировать с учетом АД.

Касарк® HD не следует применять для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и/или холестаазом.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены, поэтому его не следует назначать этой возрастной категории пациентов.

## **Передозировка**

*Симптомы.* К основным проявлениям передозировки кандесартана цилексетила можно отнести симптоматическую гипотензию и головокружение. В отдельных отчетах о случаях передозировки (до 672 мг кандесартана цилексетила) восстановление пациента состоялось без осложнений.

Основным проявлением передозировки гидрохлоротиазида острая потеря жидкости и электролитов. Также могут наблюдаться такие симптомы как головокружение, артериальная гипотензия, жажда, тахикардия, желудочковая аритмия, седация/потеря сознания и судороги мышц.

*Лечение.* Специфической информации по лечению передозировки нет. Однако в случае передозировки предлагаются следующие меры. Необходимо вызвать рвоту или провести желудочный лаваж. При возникновении симптоматической артериальной гипотензии следует начать симптоматическое лечение и мониторинг жизненно важных функций.

Пациента следует положить на спину, поднять ему нижние конечности. Если этого недостаточно, следует увеличить объем крови путем инфузии, например, изотонического солевого раствора. При необходимости следует проверить и откорректировать электролитный и кислотный баланс сыворотки крови. Если вышеупомянутых мер недостаточно, можно ввести симпатомиметики.

Кандесартан не удаляется с помощью гемодиализа. Также неизвестно, до какой степени удаляется гидрохлоротиазид с помощью гемодиализа.

## **Побочные реакции**

Согласно данным контролируемых клинических исследований, при применении комбинации кандесартана цилексетила/гидрохлоротиазид побочные реакции были легкими и временными. Прекращение терапии в ходе исследования за побочных эффектов было подобным при применении комбинации кандесартана цилексетила/гидрохлоротиазид (2,3-3,3%) и плацебо (2,7-4,3%).

Согласно данным клинических исследований, при применении комбинированного лекарственного средства кандесартана цилексетила/гидрохлоротиазид неблагоприятные реакции были такими же, как и при применении кандесартана цилексетила и/или гидрохлоротиазида.

Частота побочных реакций такова: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), и неизвестно (нельзя оценить по имеющимся данным).

Возможны нижеприведенные распространенные побочные реакции:

Кандесартана цилексетил/гидрохлоротиазид.

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

Кандесартана цилексетил.

При монотерапии кандесартана цилексетилом наблюдались такие побочные реакции:

*инфекции и инвазии:* часто - инфекции дыхательных путей;

*со стороны системы крови и лимфатической системы:* очень редко - лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз;

*сосудистые расстройства:* очень редко - артериальная гипотензия;

*со стороны дыхательной системы, органов грудной полости и средостения:* очень редко - кашель;

*со стороны нервной системы:* часто - головокружение, головная боль;

*со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень редко - тошнота;

*со стороны кожи и подкожной клетчатки:* очень редко - ангионевротический отек, сыпь, крапивница, зуд;

*со стороны опорно-двигательного аппарата:* очень редко - боль в спине, артралгия, миалгия;

*со стороны мочевыделительной системы:* очень редко - нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов;

*со стороны пищеварительной системы:* очень редко - повышение уровня ферментов печени, нарушение функции печени или гепатит;

*метаболические изменения и нарушения питания:* очень редко - гиперкалиемия, гипонатриемия.

Гидрохлортиазид.

При монотерапии гидрохлоротиазидом, дозы которого, как правило, составляют 25 мг или больше, могут отмечаться нижеприведенные побочные реакции:

*со стороны системы крови и лимфатической системы:* редко - лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, угнетение костного мозга, гемолитическая анемия;

*со стороны иммунной системы:* редко - анафилактические реакции;

*метаболические изменения и нарушения питания:* часто - гипергликемия, гиперурикемия, нарушение электролитного баланса (включая гипонатриемию и гипокалиемию);

*психические расстройства:* редко - нарушение сна, депрессия, беспокойство;

*со стороны нервной системы:* часто - головокружение, вертиго; редко - парестезии;

*со стороны органов зрения:* редко - временная расплывчатость изображения, острая миопия, острая глаукома;

*со стороны сердца:* редко - нарушение сердечного ритма;

*со стороны сосудов:* нечасто - постуральная гипотензия, редко - некротизирующий ангииты (васкулит, кожный васкулит);

*со стороны дыхательной системы, органов грудной полости и средостения:* редко - нарушение внешнего дыхания (включая пневмонит и отек легких);

*со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - анорексия, потеря аппетита, раздражение слизистой оболочки желудка, диарея, запор редко - панкреатит;

*со стороны пищеварительной системы:* редко - желтуха (внутрипеченочный холестатическая желтуха);

*со стороны кожи и подкожной клетчатки:* нечасто - сыпь, крапивница, фотосенсибилизация; редко - токсический эпидермальный некролиз, кожные реакции, подобные системной красной волчанки, реактивация кожной формы системной красной волчанки;

*со стороны опорно-двигательного аппарата:* редко - мышечный спазм;

*со стороны мочевыделительной системы:* часто - глюкозурия; редко - почечная дисфункция и интерстициальный нефрит, доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): неизвестно - немеланомного рак кожи (Базальноклеточный карцинома и плоскоклеточная карцинома);

*общие расстройства и изменения в месте применения:* часто - слабость; редко - лихорадка, влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто - повышение уровня холестерина и триглицеридов; нечасто - повышение уровня азота мочевины и креатинина сыворотки крови данные о случаях повышения уровня мочевой кислоты, глюкозы и АЛТ, незначительное снижение уровня гемоглобина и повышение АСТ, повышение уровня калия и снижение уровня натрия в сыворотке крови.

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдается кумулятивная дозозависимая связь между приемом гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи.

### **Срок годности**

1,5 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке с маркировкой на украинском языке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Эвертоджен Лайф Саенсиз Лимитед / Evertogen Life Sciences Limited.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Плот №: Эс-8, Эс-9, Эс-13/Пи и Эс-14/Пи Ти Эс Ай Ай Си, Фарма Эс И Зет, Грин Индастриал Парк Полепалли (Ви), Едчерла (Эм), Махабубнагар, Телангана , ИН - 509301, Индия.

Plot No: S-8, S-9, S-13/P & S-14/P TSIC, Pharma SEZ, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, Telangana, IN-509301, India.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).