

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АТАКАНД® ПЛЮС

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛСР-001340/08

Торговое название: Атаканд® Плюс

Международное непатентованное или группировочное название: кандесартан + гидрохлоротиазид

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит активные вещества: кандесартана цилексетил 16 мг и гидрохлоротиазид 12,5 мг.

Вспомогательные вещества

Кармеллоза кальция (кармеллозы кальциевая соль) 5,6 мг, гипролоза 4,0 мг, лактозы моногидрат 68 мг, магния стеарат 1,3 мг, крахмал кукурузный 20 мг, макрогол 2,6 мг, краситель железа оксид желтый CI 77492 0,21 мг, краситель железа оксид красный CI 77491 0,050 мг.

Описание

Розовая овальная двояковыпуклая таблетка с насечкой на обеих сторонах и гравировкой А на одной стороне.

CS

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное комбинированное средство (ангиотензина II рецепторов блокатор + диуретик)

Код АТХ: C09D A06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ангиотензин II – основной гормон ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,

который играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Основными физиологическими эффектами ангиотензина II являются вазоконстрикция, стимуляция продукции альдостерона, регуляция водно-электролитного состояния и стимуляция клеточного роста. Все эти эффекты опосредованы взаимодействием ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами 1 типа (AT₁ рецепторы).

Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT₁ рецепторов), не ингибирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который осуществляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II и разрушает брадикинин; не влияет на АПФ и не приводит к накоплению брадикинина или субстанции P. При сравнении кандесартана с ингибиторами АПФ развитие кашля реже встречалось у пациентов, получавших кандесартана цилексетил. Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В результате блокирования AT₁ рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови.

Клиническое действие кандесартана цилексетила на показатель заболеваемости и смертности при приёме в дозе 8 - 16 мг (средняя доза 12 мг) один раз в сутки исследовалось в ходе рандомизированного клинического исследования с участием 4937 пожилых пациентов (возраст от 70 до 89 лет, 21% пациентов в возрасте 80 лет и старше) с артериальной гипертензией мягкой и умеренной степени тяжести, получающих терапию кандесартана цилексетилом в среднем в течение 3,7 лет (исследование SCOPE – исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых пациентов). Пациенты получали кандесартана цилексетил или плацебо, при необходимости, в комбинации с другими гипотензивными средствами. Оба режима терапии показали эффективное снижение систолического и диастолического артериального давления (АД) (с 166/90 до 145/80 мм рт.ст в группе пациентов, получавших кандесартан, и с 167/90 до 149/82 мм рт.ст. в контрольной группе) на фоне хорошей переносимости. Когнитивная функция и качество жизни сохранялись на хорошем уровне в обеих группах пациентов. Между этими двумя группами пациентов не наблюдалось статистически значимых различий частоты развития сердечно-сосудистых

осложнений (сердечно-сосудистая смертность, частота развития несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта).

В группе пациентов, получавших кандесартан, было отмечено 26,7 случаев возникновения сердечно-сосудистых осложнений на 1000 пациентов-лет по сравнению с 30,0 случаями на 1000 пациентов-лет в контрольной группе (относительный риск = 0,89, 95% доверительный интервал 0,75 - 1,06, $p = 0,19$).

В таблице ниже представлены результаты оценки первичной конечной точки (сердечно-сосудистые осложнения) и её компонентов.

| | Число пациентов с первичным событием | | Относительный риск (95% ДИ) | p |
|-------------------------------------|---|-----------------------|-----------------------------------|------|
| | Кандесартана цилексетил* (N=2477) | Контроль* (N=2460) | | |
| Сердечно-сосудистые осложнения | 242 | 268 | 0,89 (0,75-1,06) | 0,19 |
| - Сердечно-сосудистая смертность | 145 | 152 | 0,95 (0,75-1,19) | 0,63 |
| - Несмертельный инсульт | 68 | 93 | 0,72 (0,53-0,99) | 0,04 |
| - Несмертельный инфаркт миокарда | 54 | 47 | 1,14 (0,77-1,68) | 0,52 |

* До рандомизации любая предшествующая антигипертензивная терапия стандартизировалась к гидрохлоротиазиду в дозе 12,5 мг один раз в сутки. Другое гипотензивное средство добавляли к двойному слепому исследуемому препарату (кандесартана цилексетилу 8-16 мг или плацебо один раз в сутки), если систолическое АД оставалось ≥ 160 мм рт.ст и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст. Такую дополнительную терапию получали 49% и 66% пациентов в группе кандесартана цилексетила и контрольной группе, соответственно.

Гидрохлоротиазид угнетает активную реабсорбцию натрия, в основном, в дистальных отделах почечных канальцев и усиливает выделение ионов натрия, хлора и воды. Выделение калия и магния почками усиливается в зависимости от дозы, в то время как кальций начинает реабсорбироваться в больших

количествах, чем раньше. Гидрохлоротиазид уменьшает объем плазмы крови и внеклеточной жидкости и уменьшает интенсивность транспорта крови сердцем и АД. Во время длительного лечения гипотензивный эффект развивается за счет расширения артериол.

Показано, что при длительном применении гидрохлоротиазида уменьшается риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность.

Кандесартан и гидрохлоротиазид оказывают суммирующееся гипотензивное действие.

У пациентов с артериальной гипертензией Атаканд® Плюс вызывает эффективное и продолжительное снижение АД без увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ортостатической гипотензии при первом приеме препарата не наблюдается, а также артериальная гипертензия не усиливается после окончания лечения. После однократного приема препарата Атаканд® Плюс основной гипотензивный эффект развивается в течение 2 часов. При продолжительном лечении стабильное снижение АД наступает в течение 4–х недель после начала приема препарата и может поддерживаться при длительном курсе лечения. Атаканд® Плюс при приеме один раз в день эффективно и мягко снижает АД в течение 24 часов с незначительной разницей между максимальным и средним эффектом действия. В клинических исследованиях частота развития побочных эффектов, особенно кашля, была ниже при применении препарата Атаканд® Плюс, чем при приеме комбинации ингибиторов АПФ с гидрохлоротиазидом.

Эффективность комбинации кандесартана и гидрохлоротиазида не зависит от пола и возраста пациента. В настоящее время отсутствуют данные о применении кандесартана/гидрохлоротиазида пациентами с почечной недостаточностью/нефропатией, сниженной функцией левого желудочка/острой сердечной недостаточностью и пациентами, перенесшими инфаркт миокарда.

Фармакокинетика

Одновременное применение кандесартана цилексетила и гидрохлоротиазида не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику любого из этих лекарственных средств.

Всасывание и распределение

Кандесартана цилексетил

Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Быстро

превращается в активное вещество – кандесартан посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта, прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует, не имеет свойств агониста. Абсолютная биодоступность кандесартана после приема внутрь раствора кандесартана цилексетила составляет около 40%. Относительная биодоступность таблетированного препарата по сравнению с раствором для приема внутрь составляет приблизительно 34%. Таким образом, расчетная абсолютная биодоступность таблетированной формы препарата составляет 14%. Максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) достигается через 3 - 4 часа после приема таблетированной формы препарата. При увеличении дозы препарата в рекомендуемых пределах концентрация кандесартана повышается линейно. Фармакокинетические параметры кандесартана не зависят от пола пациента. Прием пищи не оказывает значимого влияния на площадь под кривой «концентрация - время» (AUC), т.е. пища существенно не влияет на биодоступность препарата. Кандесартан активно связывается с белками плазмы крови (более 99%). Плазменный объем распределения кандесартана составляет 0,1 л/кг.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность составляет примерно 70%. Сопутствующий прием пищи увеличивает всасывание примерно на 15%. Биодоступность может быть снижена у пациентов с сердечной недостаточностью и выраженными отеками. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 60%. Видимый объем распределения составляет примерно 0,8 л/кг.

Метаболизм и выведение

Кандесартан

Кандесартан, в основном, выводится из организма почками и через кишечник с желчью в неизменном виде и лишь в незначительной степени метаболизируется в печени. Период полувыведения кандесартана составляет приблизительно 9 часов. Кумуляции препарата в организме не наблюдается.

Общий клиренс кандесартана составляет около 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс – около 0,19 мл/мин/кг. Почечная экскреция кандесартана

осуществляется путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При приёме внутрь радиоактивно-меченного кандесартана цилексетила около 26% от введенного количества выводится почками в виде кандесартана и 7% в виде неактивного метаболита, тогда как в кале обнаруживается 56% от введенного количества в виде кандесартана и 10% в виде неактивного метаболита.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не метаболизируется и выделяется практически полностью в виде активной формы препарата путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в проксимальном отделе нефрона. Период полувыведения составляет примерно 8 часов. Примерно 70% дозы, принятой внутрь, выводится почками в течение 48 часов. Период полувыведения не меняется при приеме совместно с кандесартаном. При применении комбинации препаратов не выявлено дополнительного накопления гидрохлоротиазида в сравнении с монотерапией.

Фармакокинетика в особых группах

Кандесартан

У пожилых пациентов (старше 65 лет) C_{max} и AUC кандесартана увеличиваются на 50% и 80%, соответственно, по сравнению с молодыми пациентами. Однако, гипотензивный эффект и частота развития побочных эффектов при применении препарата Атаканд® Плюс не зависят от возраста пациентов.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек C_{max} и AUC кандесартана увеличивались на 50% и 70% соответственно, тогда как период полувыведения препарата не изменяется по сравнению с больными с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек C_{max} и AUC кандесартана увеличивались на 50% и 110%, соответственно, а период полувыведения препарата увеличивался в 2 раза. У пациентов, находящихся на гемодиализе, были выявлены такие же фармакокинетические параметры кандесартана, как у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

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

Гидрохлоротиазид

Период полувыведения более продолжителен у пациентов с почечной недостаточностью.

Показания к применению

Лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активным или вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата, производным сульфонамидов.

Беременность и период грудного вскармливания.

Тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза.

Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Анурия.

Рефрактерная гипокалиемия и гиперкальциемия.

Подагра.

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение кандесартана цилексетила в комбинации с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом (1 или 2 типа) или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²).

С осторожностью: тяжелая хроническая сердечная недостаточность, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, гемодинамически значимый стеноз аортального и митрального клапана, у больных с цереброваскулярными заболеваниями и ишемической болезнью сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, у больных со сниженным объемом циркулирующей крови, цирроз печени, гипонатриемия, первичный гиперальдостеронизм, хирургическое вмешательство, у больных после трансплантации почки, почечная недостаточность, сахарный диабет, острая миопия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Атаканд® Плюс во время беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Пациентки, принимающие препарат Атаканд® Плюс, должны быть предупреждены об этом до планирования беременности, чтобы они могли обсудить альтернативные варианты терапии со своим лечащим врачом.

В случае диагностирования беременности терапия препаратом Атаканд® Плюс должна быть немедленно прекращена и, при необходимости, назначено альтернативное лечение.

Препараты, оказывающие прямое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, могут вызывать нарушения развития плода или оказывать негативное действие на новорожденного, вплоть до летального исхода, при применении препарата во время беременности. Известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II может вызывать нарушения развития плода (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитие осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в первом триместре, ограничен. Данные исследований у животных также ограничены. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. Учитывая фармакологический механизм действия гидрохлоротиазида, его применение во время беременности может вызывать нарушения фето-плацентарного кровотока и нежелательные эффекты у плода и новорожденного в виде желтухи, нарушений водно-электролитного баланса и тромбоцитопении.

Период грудного вскармливания

В настоящее время неизвестно, проникает ли кандесартан в грудное молоко. Однако кандесартан выделяется из молока лактирующих крыс. Гидрохлоротиазид проникает в молоко матери.

В связи с возможным нежелательным действием на грудных детей, Атаканд® Плюс не должен применяться в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Атаканд® Плюс следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Дозировка

Рекомендуемая доза – 1 таблетка 1 раз в сутки.

Рекомендуется титрование дозы кандесартана перед переводом пациента с монотерапии гидрохлоротиазидом на терапию препаратом Атаканд® Плюс. При необходимости пациентов переводят с монотерапии препаратом Атаканд® на терапию препаратом Атаканд® Плюс.

Основной гипотензивный эффект достигается, как правило, в первые 4 недели после начала лечения.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) рекомендуется титрование дозы.

Препарат Атаканд® Плюс противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести рекомендуется титрование дозы.

Препарат Атаканд® Плюс противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестаазом.

Пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови

Для пациентов с риском артериальной гипотензии, например, для пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, рекомендуется титрование дозы кандесартана (посредством монотерапии препаратом Атаканд®), начиная с 4 мг.

Применение у детей и подростков

Безопасность и эффективность применения препарата Атаканд® Плюс у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены.

Побочное действие

Побочные действия, выявленные в ходе клинических исследований, носили умеренный и преходящий характер и были сопоставимы по частоте с группой плацебо. Общая частота возникновения побочных эффектов не зависела от пола и возраста пациента. Частота случаев прекращения терапии в связи с побочными эффектами была сходной при применении кандесартана цилексетила/гидрохлортиазида (2,3% - 3,3%) и плацебо (2,7% - 4,3%).

В объединенном анализе результатов клинических исследований были отмечены следующие побочные эффекты, вызванные назначением кандесартана/гидрохлортиазида. Описанные побочные эффекты наблюдались с частотой хотя бы на 1% больше, чем в группе плацебо.

Со стороны центральной нервной системы: головокружение, слабость

Кандесартан

О следующих побочных эффектах в ходе постмаркетингового применения препарата докладывалось очень редко (<1/10000):

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз;

Нарушение метаболизма и заболевания, вызванные нарушением метаболизма: гиперкалиемия, гипонатриемия;

Со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль;

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель;

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота;

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени или гепатит;

Со стороны кожных покровов: ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный зуд;

Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: боль в спине, артралгия, миалгия;

Со стороны мочевыводящей системы: нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов.

Гидрохлоротиазид

При терапии гидрохлоротиазидом, обычно в дозе 25 мг или более, были отмечены следующие побочные эффекты, представленные с применением градации: часто (>1/100), нечасто (>1/1000 и <1/100), редко (<1/1000), неутонченной частоты (недостаточно данных для установления частоты).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы:

Редко: лейкопения, нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, депрессия костного мозга, гемолитическая анемия;

Со стороны иммунной системы:

Редко: анафилактические реакции;

Нарушение метаболизма и заболевания, вызванные нарушением метаболизма:

Часто: гипергликемия, гиперурикемия, гипонатриемия и гипокалиемия;

Со стороны центральной нервной системы:

Часто: легкое головокружение, головная боль;

Редко: нарушение сна, депрессия, беспокойство, парестезии;

Со стороны органа зрения:

Редко: преходящая нечеткость изображения;

Неутонченной частоты: острая миопия, острая закрытоугольная глаукома;

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечасто: ортостатическая гипотензия;

Редко: аритмия; некротический васкулит, кожный васкулит;

Со стороны органов дыхания:

Редко: респираторный дистресс-синдром (в том числе, пневмонит и отек легких);

Со стороны пищеварительного тракта:

Нечасто: потеря аппетита, диарея, запор;

Редко: панкреатит;

Со стороны печени:

Редко: желтуха (внутрипеченочный холестаза);

Со стороны кожных покровов:

Нечасто: кожная сыпь, крапивница, реакции фотосенсибилизации;

Редко: токсический эпидермальный некролиз;

Неуточненной частоты: системная красная волчанка, кожная красная волчанка;

Со стороны скелетно-мышечных и соединительных тканей:

Редко: миалгия;

Со стороны почек и мочеполовой системы:

Часто: глюкозурия;

Редко: нарушение функции почек и интерстициальный нефрит;

Общие нарушения:

Часто: слабость;

Редко: чувство жара;

Лабораторные показатели:

Часто: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия;

Редко: повышение концентрации креатинина.

Повышение концентрации мочевой кислоты и активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови и концентрации глюкозы в крови были отмечены как побочные эффекты, встречающиеся при применении кандесартана цилексетила (примерная частота 1,1%, 0,9% и 1,0%, соответственно) незначительно чаще, чем при применении плацебо (0,4%, 0% и 0,2%, соответственно). У отдельных пациентов, принимавших кандесартана цилексетил/гидрохлоротиазид, наблюдалось незначительное снижение гемоглобина и повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови.

Также наблюдалось повышение концентрации креатинина, мочевины, гиперкалиемия и гипонатриемия.

Передозировка

Симптомы

Анализ фармакологических свойств препарата позволяет предположить, что основным проявлением передозировки может быть клинически выраженное снижение АД и головокружение. Были описаны отдельные случаи передозировки препарата (до 672 мг кандесартана), закончившиеся выздоровлением пациентов без тяжелых последствий.

Основным проявлением передозировки гидрохлоротиазидом является острая потеря жидкости и электролитов. Также наблюдались такие симптомы как головокружение, снижение АД, сухость во рту, тахикардия, желудочковая аритмия,

потеря сознания и мышечные судороги.

Лечение

При развитии клинически выраженного снижения АД необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента на спину и приподнять ноги. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей крови, например, путем внутривенного введения 0,9% раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические средства. Кандесартан не выводится с помощью гемодиализа. Степень выведения гидрохлортиазида при гемодиализе неизвестна.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы лекарственного взаимодействия

Применение кандесартана цилексетила в комбинации с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом (1 или 2 типа) или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендовано другим пациентам (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

В фармакокинетических исследованиях было изучено сочетанное применение кандесартана цилексетила с гидрохлортиазидом, варфарином, дигоксином, пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоноргестрел), глибенкламидом, нифедипином и эналаприлом. Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

Кандесартан метаболизируется в печени в незначительной степени (изоферментом CYP2C9). Проведенные исследования по взаимодействию не выявили влияния препарата на изоферменты CYP2C9 и CYP3A4, действие на другие изоферменты системы цитохрома P450 не изучено.

Одновременное применение препарата Атаканд® Плюс с другими гипотензивными средствами потенцирует гипотензивный эффект.

Следует ожидать, что действие гидрохлортиазида, приводящее к потере калия, может быть усилено другими средствами, приводящими к потере калия и гипокалиемии (например, диуретики, слабительные, амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G натрий, производные салициловой кислоты).

Опыт применения других лекарственных средств, действующих на ренин-

ангиотензин-альдостероновую систему, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями соли, содержащих калий, и другими средствами, которые могут повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

Индукцированная диуретическими средствами гипокалиемия и гипомагниемия предрасполагают к возможному кардиотоксическому действию сердечных гликозидов и антиаритмических средств. При приеме препарата Атаканд® Плюс параллельно с такими препаратами требуется контроль содержания калия в крови.

При сочетанном назначении препаратов лития с ингибиторами АПФ сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и развитии токсических реакций. Подобные реакции могут встречаться и при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, в связи с чем рекомендуется контролировать концентрацию лития в сыворотке крови при комбинированном применении этих препаратов.

При одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сутки) может отмечаться снижение гипотензивного эффекта.

Как и при применении ингибиторов АПФ, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП может увеличивать риск нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность, повышение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, особенно у пожилых пациентов и у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек после начала комбинированной терапии и периодически на фоне такой терапии.

Биодоступность кандесартана не зависит от приема пищи.

Диуретическое, натрийуретическое и гипотензивное действие гидрохлортиазида ослабляется нестероидными противовоспалительными препаратами.

Всасывание гидрохлортиазида ослабляется при применении колестилола или колестирамина.

Действие недеполяризирующих миорелаксантов (например, тубокурарина) может быть усилено гидрохлоротиазидом.

Тиазидные диуретические средства могут вызывать повышение содержания кальция в крови в связи с уменьшением его экскреции. При необходимости приема кальцийсодержащих пищевых добавок или витамина D, следует контролировать содержание кальция в плазме крови и при необходимости скорректировать дозу.

Тиазиды усиливают гипергликемическое действие бета-адреноблокаторов и диазоксида.

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден) могут увеличивать биодоступность диуретических средств на основе тиазидов вследствие снижения моторики желудочно-кишечного тракта.

Тиазиды могут увеличить риск неблагоприятного действия амантадина.

Тиазиды могут замедлить выведение цитостатических средств (таких как циклофосфамид, метотрексат) из организма и усилить их миелосупрессивное действие.

Риск гипокалиемии может увеличиться при сопутствующем приеме стероидных лекарственных средств или адренокортикотропного гормона.

На фоне приема препарата может увеличиваться частота развития ортостатической гипотензии при приеме этанола, барбитуратов или общих анестетиков.

Лечение тиазидами может снижать толерантность к глюкозе. Может потребоваться подбор дозы гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина.

Гидрохлоротиазид может уменьшить влияние сосудосуживающих аминов (например, эпинефрина (адреналина)).

Гидрохлоротиазид может увеличить риск развития острой почечной недостаточности, особенно в совокупности с большими дозами йодсодержащих контрастных веществ.

Значительного взаимодействия гидрохлоротиазида с пищей не обнаружено.

Особые указания

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при применении препаратов, содержащих алискирен

Не рекомендуется двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинирования кандесартана цилексетила и алискирена, ввиду увеличения риска развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменения функции почек.

Применение кандесартана цилексетила в комбинации с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом (1 или 2 типа) или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек

На фоне терапии препаратом Атаканд® Плюс, как и при применении других средств, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у восприимчивых пациентов могут отмечаться нарушения функции почек (см. раздел «Противопоказания»).

Пересадка почки

Клинический опыт применения препарата Атаканд® Плюс у пациентов, перенесших пересадку почки, ограничен.

Стеноз почечной артерии

Другие препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, например, ингибиторы АПФ, могут привести к повышению концентрации мочевины в крови и концентрации креатинина в сыворотке пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки. Аналогичного эффекта следует ожидать и от антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Снижение объема циркулирующей крови

У пациентов с дефицитом объема циркулирующей крови и/или натрия возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии, как описано для других препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Поэтому не рекомендуется применять Атаканд® Плюс до коррекции данных нарушений.

Общая анестезия и хирургическое вмешательство

У пациентов, получающих антагонисты ангиотензина II, во время общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиваться артериальная гипотензия в результате блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей внутривенного введения плазмозамещающих растворов и/или вазопрессоров.

Печеночная недостаточность

Пациентам с нарушением функции печени или прогрессирующей болезнью печени, следует применять тиазиды с осторожностью в виду того, что незначительные колебания объема жидкости и электролитного состава могут вызвать печеночную кому. Данные о применении препарата Атаканд® Плюс пациентами с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Стеноз аортального и митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При назначении препарата Атаканд® Плюс, как и других вазодилататоров, пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными средствами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В связи с этим не рекомендуется назначать таким пациентам Атаканд® Плюс.

Нарушение водно-электролитного баланса

Как и во всех случаях приема препаратов, обладающих диуретическим действием, следует контролировать содержание электролитов в плазме крови.

Препараты на основе тиазидов, обладающие диуретическим действием, способны уменьшить выведение ионов кальция с мочой и могут вызвать скачкообразные изменения и незначительное увеличение содержания ионов кальция в плазме крови.

Тиазиды, в том числе и гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушения водно-

электролитного баланса (гиперкальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия и гипохлоремический алкалоз).

Выявленная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Прием тиазидных средств следует прекратить до получения результатов анализов исследования паращитовидных желез.

Гидрохлоротиазид дозозависимо увеличивает выделение калия, что может стать причиной гипокалиемии. Подобное действие гидрохлоротиазида проявляется меньше, если применять его в сочетании с кандесартана цилексетилом. Риск гипокалиемии повышен у пациентов с циррозом печени, у пациентов с выраженным диурезом, у пациентов, в недостаточном количестве получающих электролиты с пищей, и у пациентов, одновременно принимающих кортикостероиды или адренокортикотропный гормон.

На основании опыта применения препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, одновременное применение препарата Атаканд® Плюс и увеличивающих выведение калия диуретических средств можно компенсировать применением пищевых добавок, содержащих калий, или других препаратов, способных повысить содержание калия в плазме крови.

На основании опыта применения других препаратов, влияющих на функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, совместное применение препарата Атаканд® Плюс с ингибиторами АПФ, алискиреном, калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, может привести к повышению содержания калия в сыворотке крови.

Показано, что тиазиды увеличивают выведение магния, что может вызвать гипомагниемия.

Влияние на метаболизм и эндокринную систему

Лечение тиазидами может нарушать толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств, в том числе инсулина. Во время терапии тиазидом возможно проявление латентнопротекающего сахарного диабета. С лечением тиазидом также связывают повышение концентрации холестерина и триглицеридов. Однако при применении препарата Атаканд® Плюс, содержащего дозу в 12,5 мг, наблюдалось минимальное количество либо отсутствие подобных эффектов. Тиазидные диуретики увеличивают концентрацию мочевой кислоты в плазме крови и могут

способствовать возникновению подагры у предрасположенных пациентов.

Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид, производное сульфонамида, 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 гидрохлоротиазида. При отсутствии контроля внутриглазного давления может потребоваться срочное медикаментозное или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать наличие аллергии на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

Общие

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек преимущественно зависят от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к препаратам, действующим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Назначение подобных препаратов сопровождается у этих пациентов резкой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией и реже – острой почечной недостаточностью. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II. Резкое снижение АД у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями атеросклеротического генеза, при применении любых гипотензивных средств, может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Проявление реакций повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду возможно и у пациентов, не имевших ранее аллергических реакций и бронхиальной астмы (в анамнезе), но оно более вероятно для пациентов, имеющих отягощенный аллергологический анамнез.

При применении тиазидных диуретиков отмечены случаи обострения или

появления симптомов системной красной волчанки.

Гидрохлоротиазид относится к препаратам, запрещенным Всемирным Антидопинговым Агентством при участии в спортивных соревнованиях. На фоне приема препарата Атаканд® Плюс может быть получен положительный результат допинг-теста.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность управлять автомобилем или работать с техникой

Влияние на способность управлять автомобилем или работать с техникой не изучалось, но фармакодинамические свойства препарата указывают на то, что подобное влияние отсутствует. Пациентам следует быть осторожными при управлении автотранспортом или работе с техникой, поскольку во время лечения может возникать головокружение и может наблюдаться повышенная усталость.

Форма выпуска

Таблетки 16 мг + 12,5 мг. По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминия, по 2 блистера в картонную пачку с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C, в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Производитель

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Фасовщик (первичная упаковка)

АстраЗенека ГмбХ, Тинсдалер Вег 183, 22880 Ведель, Германия

AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) и выпускающий контроль качества

ООО «АстраЗенека Индастриз»

249006, Россия, Калужская область, Боровский район, деревня Добрино, 1-ый Восточный проезд, владение 8

Дополнительная информация предоставляется по требованию:

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698

Кандесартана цилексетил производится по лицензии “Takeda Pharmaceutical Company Limited”.

Атаканд – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

©AstraZeneca 2015