

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**АТАКАНД ПЛЮС**  
**(ATACAND® PLUS)**

**Загальна характеристика:**

**основні фізико-хімічні властивості:** овальна, двоопукла, персикового кольору таблетка з рискою на одному боці та гравіруванням  $\frac{A}{CS}$  на іншому.

**склад:** 1 таблетка містить кандесартану цилексетилу 16 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг;  
**допоміжні речовини:** кармелози кальцієва сіль, гіпролоза, лактози моногідрат, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, поліетиленгліколь 8000, барвник заліза оксид жовтий, барвник заліза оксид червоний.

**Форма випуску.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II.  
Код АТС C09D A 06.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Кандесартану цилексетил є проліками, що швидко перетворюються на активну речовину – кандесартан - шляхом складноефірного гідролізу під час абсорбції зі травного тракту. Кандесартан є селективним антагоністом АТ<sub>1</sub>-рецепторів ангіотензину II, з міцним зв'язуванням та повільною дисоціацією з ними. Він не має активності агоніста.

Кандесартан не впливає на ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ) та інші ферментні системи, що зазвичай асоціюється із застосуванням інгібіторів АПФ, оскільки немає впливу на розпад кінінів на інші субстанції, такі як субстанція Р. Антагоністи ангіотензину II фактично не викликають кашель. Кандесартан не зв'язується та не блокує рецептори інших гормонів та іонні канали. Антагонізм рецепторів АТ<sub>1</sub> виробить до дозозалежного підвищення рівнів реніну плазми, рівнів ангіотензину I та ангіотензину II, а також до зниження концентрації альдостерону в плазмі.

Гідрохлоротіазид блокує реабсорбцію натрію, головним чином, у дистальних ниркових каналцях, та сприяє виведенню натрію, хлоридів та води. Ниркове виведення калію та магнію підвищується залежно від дози препарату, тоді як кальцій реабсорбується більшою мірою. Гідрохлоротіазид знижує об'єм плазми і позаклітинної рідини та зменшує хвилиний серцевий викид і кров'яний тиск. При тривалій терапії знижений периферичний опір сприяє зниженню кров'яного тиску.

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

На цей час відсутні дані щодо застосування кандесартану цилексетилу/гідрохлоротіазиду у пацієнтів з захворюванням нирок/нефропатією, зниженням функції лівого шлуночка/застійною серцевою недостатністю та станом після перенесеного інфаркту міокарда.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція та розподіл*

##### *Кандесартану цилексетил*

Після перорального застосування кандесартану цилексетил перетворюється на активну речовину кандесартан. Абсолютна біодоступність становить 40%. Середня пікова концентрація в сироватці (C<sub>max</sub>) досягається через 3-4 години після прийому таблетки. Концентрація кандесартану в сироватці зростає лінійно з підвищенням доз в межах терапевтичної дози. Суттєвої різниці у фармакокінетиці кандесартану не спостерігалось. Прийом їжі суттєво не впливає на такий показник, як площа під кривою “концентрація в сироватці - час” (AUC).

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

##### *Гідрохлоротіазид*

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

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

##### *Метаболізм та виведення*

##### *Кандесартану цилексетил*

Кандесартан головним чином виводиться у незміненому стані сечею та жовчю і лише невеликою мірою метаболізується печінкою (CYP2C9). Наявні дослідження взаємодії вказують на відсутність впливу на CYP2C9 та CYP3A4. Базуючись на даних *in vitro*, не очікується взаємодії *in vivo* з лікарськими засобами, метаболізм яких залежить від ізоензимів CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 або CYP3A4 цитохрому P450. Період напіввиведення кандесартану становить приблизно 9 годин. Кумуляції препарату після повторного багаторазового прийому доз не відбувається. Період напіввиведення кандесартану після прийому кандесартану цилексетилу у комбінації з гідрохлоротіазидом залишається незмінним. Спостерігається підвищення показника AUC (15-18%) та C<sub>max</sub> (23-24%) кандесартану при застосуванні разом з гідрохлоротіазидом, але це не має клінічного значення. Крім того, перед переходом на застосування Атаканду Плюс рекомендується титрування окремих компонентів. Додаткової кумуляції кандесартану після прийому повторних доз комбінації у порівнянні з монотерапією не відбувається.

Загальний плазмований кліренс кандесартану становить приблизно 0,37 мл/хв./кг, а нирковий кліренс – приблизно 0,19 мл/хв./кг. Виведення кандесартану нирками відбувається як шляхом гломерулярної фільтрації, так і активної тубулярної секреції. Після прийому пероральної дози <sup>14</sup>C-маркованого кандесартану цилексетилу приблизно 26% дози виводиться з сечею у вигляді кандесартану та 7% - у вигляді неактивного метаболіту, в той час як приблизно 56% дози виявляється у фекаліях у вигляді кандесартану та 10% - у вигляді неактивного метаболіту.

##### *Гідрохлоротіазид*

Гідрохлоротіазид не метаболізується і виводиться в основному у незміненому вигляді шляхом гломерулярної фільтрації та активної тубулярної секреції. Кінцевий період напіввиведення становить 8 годин. Приблизно 70% дози, прийнятої перорально, виводиться з сечею протягом 48 годин. Період напіввиведення гідрохлоротіазиду залишається незмінним при комбінації з кандесартаном цилексетилом. Додаткової кумуляції гідрохлоротіазиду після прийому повторних доз комбінації у порівнянні з монотерапією не відбувається.

#### *Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів*

### *Кандесартану цилексетил*

В осіб літнього віку (старших 65 років) Стах та AUC кандесартану підвищені приблизно на 50% та 80%, відповідно, у порівнянні з молодшими суб'єктами. Проте реакція кров'яного тиску та частота виникнення побічних ефектів після прийому дози Атаканду Плюс однакові у молодих пацієнтів та осіб літнього віку.

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

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

У пацієнтів з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості спостерігалось підвищення показника AUC кандесартану на 23%.

### *Гідрохлоротіазид*

Кінцевий період напіввиведення гідрохлоротіазиду збільшується у пацієнтів з нирковою недостатністю.

### **Показання для застосування.**

Есенціальна гіпертензія у випадках, коли монотерапія кандесартаном цилексетилом або гідрохлоротіазидом є недостатньою.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### *Дозування*

Рекомендована доза Атаканду Плюс становить 1 таблетка на добу.

Перед переведенням пацієнта на Атаканд Плюс дозу кандесартану цилексетилу слід титрувати.

При клінічній доцільності можливо розглядати прямий перехід з монопрепаратів на комбінований препарат Атаканд Плюс.

Найбільший антигіпертензивний ефект досягається в межах 4 тижнів від початку лікування.

#### *Застосування*

Атаканд Плюс слід приймати один раз на добу разом з їжею або без неї.

#### *Застосування у осіб літнього віку*

Коригування початкової дози у пацієнтів літнього віку не потребується.

#### *Застосування у пацієнтів із зменшеним об'ємом циркулюючої крові (ОЦК)*

Титрування дози препарату рекомендується для пацієнтів, у яких існує ризик гіпотензії, наприклад, для пацієнтів з можливим зменшенням ОЦК (у таких пацієнтів початкова доза кандесартану може бути 4 мг). Таким пацієнтам не рекомендується призначення комбінованого препарату у дозі 16/12,5 мг. Таким пацієнтам призначають монопрепарат кандесартану цилексетил (Атаканд) у дозі 4 або 8 мг в залежності від ступеню тяжкості та переносимості з додаванням відповідної дози гідрохлортіазиду за необхідності.

#### *Застосування при недостатності ниркової функції*

У такої категорії пацієнтів бажано застосовувати петльові діуретики, а не тіазиди. Рекомендується титрування дози кандесартану цилексетилу для пацієнтів з нирковою недостатністю, кліренс креатиніну у яких становить  $\geq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (ППТ) до початку лікування Атакандом Плюс (для пацієнтів з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеню тяжкості рекомендована початкова доза кандесартану

цилексетилу становить 4 мг). Атаканд Плюс не слід застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ППТ).

*Застосування при недостатності печінкової функції*

Рекомендується титрування дози кандесартану цилексетилу для пацієнтів з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості до початку лікування Атакандом Плюс (рекомендована початкова доза кандесартану цилексетилу для таких пацієнтів становить 2 мг).

Атаканд Плюс не слід застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю та/або холестазом.

*Застосування у дітей*

Безпечність та ефективність Атаканду Плюс для дітей не встановлені.

### **Побічна дія.**

Під час проведення контрольованих клінічних досліджень із залученням кандесартану цилексетилу/гідрохлоротіазиду побічні ефекти були легкими та тимчасовими. Частота відмови від терапії через побічні реакції була подібною для кандесартану цилексетилу/гідрохлоротіазиду (3,3%) та плацебо (2,7%).

Під час проведення клінічних досліджень при застосуванні кандесартану цилексетилу/гідрохлоротіазиду повідомлялося про такі поширені (>1/100) побічні реакції (частота виникнення побічних ефектів, що спостерігалися при застосуванні кандесартану цилексетилу, які щонайменше на 1% перевищували частоту виникнення таких ефектів, що спостерігалися при застосуванні плацебо):

Кандесартану цилексетил/гідрохлоротіазид

*Порушення з боку нервової системи*

Запаморочення/вертиго.

Кандесартану цилексетил

Після впровадження препарату у широку практику дуже рідко (< 1/10000) повідомлялося про наступні побічні реакції:

*Порушення з боку крові та лімфатичної системи:*

Лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз.

*Порушення метаболізму та харчування:*

Гіперкаліємія, гіпонатріємія.

*Порушення з боку нервової системи:*

Запаморочення, головний біль.

*Шлунково-кишкові порушення:*

Нудота.

*Гепатобіліарні порушення:*

Підвищення рівнів ферментів печінки, розлад печінкової функції або гепатит.

*Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини:*

Ангіоневротичний набряк, висипи, кропивниця, свербіж.

*Порушення з боку скелетно-м'язової, сполучної тканини та кісток:*

Біль у спині, артралгія, міалгія.

*Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів:*

Порушення ниркової функції, включаючи ниркову недостатність у схильних до цього пацієнтів.

### Гідрохлоротіазид

При монотерапії гідрохлоротіазидом, дози якого, як правило, становили 25 мг або більше, повідомлялося про такі побічні реакції. Частота, про яку йдеться: поширені (> 1/100), непоширені (>1/1000 та <1/100) та рідкі (< 1/1000).

*Порушення з боку крові та лімфатичної системи:*

Рідкі: лейкопенія, нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, пригнічення кісткового мозку, гемолітична анемія.

*Порушення з боку імунної системи:*

Рідкі: анафілактичні реакції.

*Порушення метаболізму та харчування:*

Поширені: гіперглікемія, гіперурікемія, порушення електролітного балансу (включаючи гіпонатріємію та гіпокаліємію).

*Психіатричні порушення:*

Рідкі: порушення сну, депресія, неспокій.

*Порушення з боку нервової системи:*

Поширені: запаморочення, вертиго.

Рідкі: парестезія.

*Порушення зору:*

Рідкі: тимчасова розпливчатість зображення.

*Серцеві порушення:*

Рідкі: серцева аритмія .

*Судинні порушення:*

Непоширені: постуральна гіпотензія.

Рідкі: некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт).

*Порушення з боку дихальної системи, торакальні та медіастинальні порушення:*

Рідкі: порушення зовнішнього дихання (включаючи пневмоніт та пульмонарний набряк).

*Шлунково-кишкові порушення:*

Непоширені: анорексія, втрата апетиту, подразнення шлунка, діарея, запор.

Рідкі: панкреатит.

*Гепатобіліарні порушення:*

Рідкі: жовтуха (внутрішньопечінкова холестатична жовтуха).

*Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини:*

Непоширені: висип, кропивниця, реакції фотосенсибілізації.

Рідкі: токсичний епідермальний некроз, шкірні реакції, подібні до червоного вовчака, реактивація шкірної червоного вовчака.

*Порушення з боку скелетно-м'язової, сполучної тканини та кісток:*

Рідкі: м'язовий спазм.

*Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів:*

Поширені: глюкозурія.

Рідкі: ниркова дисфункція та інтерстиціальний нефрит.

*Загальні порушення та стани у місці введення:*

Поширені: слабкість.

Рідкі: гарячка.

*Дослідження:*

Поширені: підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів.

Непоширені: підвищення рівнів азоту сечовини крові та креатиніну сироватки.

*Зміни лабораторних показників*

Про підвищення рівнів сечової кислоти, глюкози та АЛТ (SGPT) у сироватці, що розцінювалось як побічне явище, повідомлялося дещо частіше при застосуванні кандесартану цилексетилу/гідрохлоротіазиду (частота 1,1%, 1,0% та 0,9%, відповідно), ніж при застосуванні плацебо (частота 0,4%, 0,2% та 0%, відповідно). Незначні зниження гемоглобіну та підвищення АСТ (SGOT) спостерігалися у одного пацієнта, який отримував кандесартану цилексетил/гідрохлоротіазид. Спостерігалися підвищення рівнів креатиніну, сечовини або калію та зниження рівню натрію.

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, або до похідних сульфаніламідів (гідрохлоротіазид є похідним сульфаніламідів).

Вагітність і період годування груддю.

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ППТ).  
Тяжка печінкова недостатність та/або застій жовчі.  
Стійка гіпокаліємія або гіперкальціємія.  
Подагра.  
Дітячий вік.

### **Передозування.**

#### *Симптоми*

Спираючись на фармакологічний аналіз, до основних проявів передозування, ймовірно, можна віднести симптоматичну гіпотензію та запаморочення. У повідомленні про індивідуальний випадок передозування (до 672 мг кандесартану цилексетилу) йдеться про одужання пацієнта без наслідків.

Основним проявом передозування гідрохлоротіазиду є гостра втрата рідини та електролітів. Можуть також спостерігатися такі симптоми, як запаморочення, артеріальна гіпотензія, спрага, тахікардія, шлуночкова аритмія, седація/втрата свідомості та судоми м'язів.

#### *Тактика лікування*

Специфічної інформації щодо лікування передозування Атакандом Плюс немає. Проте у випадку передозування пропонуються такі заходи.

Необхідно викликати блювання або провести шлунковий лаваж. При виникненні симптоматичної гіпотензії слід розпочати симптоматичне лікування та відстеження життєво важливих функцій. Пацієнта слід покласти на спину з трохи піднятими ногами. Якщо цього недостатньо, слід збільшити об'єм плазми шляхом інфузії, наприклад, ізотонічного сольового розчину. При необхідності слід перевірити та відкоригувати електролітний та кислотний баланс сироватки. Якщо вищезазначених заходів недостатньо, можна застосовувати симптоматичні лікарські засоби.

Кандесартан не видаляється за допомогою гемодіалізу. Не відомо до якого ступеню видаляється гідрохлоротіазид за допомогою гемодіалізу.

### **Особливості застосування.**

#### *Ниркова недостатність*

У цієї категорії пацієнтів бажано застосовувати петльові діуретики, а не тіазиди. При застосуванні препарату Атаканд Плюс у пацієнтів з недостатністю ниркової функції рекомендується періодичний моніторинг рівнів калію, креатиніну та сечової кислоти.

#### *Трансплантація нирок*

Досвід застосування препарату Атаканд Плюс у пацієнтів, які нещодавно перенесли трансплантацію нирок, відсутній.

#### *Стеноз ниркової артерії*

Інші лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, тобто інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), можуть підвищувати рівень сечовини крові та креатиніну сироватки у пацієнтів з білатеральним або монологічним стенозами ниркової артерії. Подібний ефект можна очікувати при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II.

#### *Зменшення ОЦК*

У пацієнтів із зменшенням ОЦК та/або недостатністю натрію може виникнути симптоматична гіпотензія, як і при застосуванні інших засобів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Тому не рекомендується застосовувати Атаканд Плюс, поки цей стан не буде скориговано.

#### *Анестезія та хірургічні втручання*

У пацієнтів, які одержують лікування антагоністами ангіотензину II, гіпотензія може розвинути під час анестезії та хірургічних втручань через блокаду ренін-ангіотензинової системи. У дуже рідких випадках гіпотензія може бути настільки тяжкою, що може потребуватися застосування внутрішньовенних рідин та/або вазопресорів.

#### *Печінкова недостатність*

Тіазиди слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з недостатністю печінкової функції або з прогресуючими захворюваннями печінки, оскільки незначні зміни водного або електролітного балансу можуть спровокувати печінкову кому. Клінічний досвід застосування Атаканду Плюс у пацієнтів з печінковою недостатністю відсутній.

#### *Стеноз аорти та мітрального клапана (обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія)*

Як і при застосуванні інших судинорозширювальних засобів, особливої обережності необхідно дотримуватися при лікуванні пацієнтів, з гемодинамічно значимим стенозом аорти або мітрального клапана, або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

#### *Первинний гіперальдостеронізм*

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом зазвичай не реагують на антигіпертензивні лікарські засоби, що діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Тому застосування Атаканду Плюс не рекомендується.

#### *Порушення електролітного балансу*

Як і для будь-яких пацієнтів, які одержують терапію діуретиками, через відповідні інтервали часу слід проводити періодичне визначення електролітів сироватки.

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть спричинити порушення водного або електролітного балансу (гіперкальціємію, гіпокаліємію, гіпонатріємію, гіпомагніємію та гіпохлоремічний алкалоз).

Тіазидні діуретики можуть знижувати виведення кальцію з сечею та спричинити минуше та незначне підвищення концентрацій кальцію у сироватці.

Помітна гіперкальціємія може бути ознакою прихованного гіперпаратиреозу. Перед проведенням перевірки функції паращитовидної залози застосування тіазидів слід припинити.

Гідрохлоротіазид дозозалежно підсилює виведення калію з сечею, що може призвести до гіпокаліємії. Цей ефект гідрохлоротіазиду менш виражений при застосуванні його комбінації з кандесартана цилексетилом. Ризик гіпокаліємії може бути підвищеним у пацієнтів з цирозом печінки, з посиленням діурезом, з недостатнім пероральним прийомом електролітів та у пацієнтів, які одержують супутню терапію кортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном (АСТН).

Спираючись на досвід застосування інших лікарських засобів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, супутнє застосування Атаканду Плюс та калійзберігаючих діуретиків, калієвих добавок чи сольових замінників або інших засобів, що можуть підвищити рівні калію в сироватці (наприклад, гепарину), може призвести до підвищення рівня калію в сироватці.

Хоча це не зафіксовано документально стосовно Атаканду Плюс, лікування інгібіторами АПФ або антагоністами ангіотензину II може спричинити гіперкаліємію, особливо при наявності серцевої недостатності та/або ниркової недостатності.

Як було продемонстровано, тіазиди підвищують виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

#### *Вплив на метаболізм та ендокринну систему*

Лікування тіазидними діуретиками може порушити переносимість глюкози. Може знадобитися коригування дозування протидіабетичних засобів, включаючи інсулін. Під час терапії тіазидами може проявитися латентний цукровий діабет. З терапією тіазидними діуретиками асоціювалося підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів. Проте при дозі 12,5 мг, що міститься в Атаканді Плюс, повідомлялося про мінімальні ефекти або їх відсутність. Тіазидні діуретики підвищують концентрацію сечової кислоти у сироватці та можуть спровокувати подагру у схильних до неї пацієнтів.

#### *Загальні відомості*

У пацієнтів, чий судинний тонус та функція нирок залежать переважно від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю або із захворюваннями нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), лікування іншими лікарськими засобами, що впливають на цю систему, асоціювалося з гострою гіпотензією, азотемією, олігурією або, зрідка, гострою нирковою недостатністю. Можливість подібних ефектів не можна виключати при застосуванні

антагоністів рецепторів ангіотензину II. Як і у випадку з будь-якими іншими антигіпертензивними препаратами, надмірне зниження кров'яного тиску у пацієнтів з ішемічною кардіопатією або ішемічними церебро-васкулярними захворюваннями може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Реакції гіперчутливості до гідрохлоротіазиду можуть виникнути у пацієнтів з або без алергії, або бронхіальної астми в анамнезі, проте більш ймовірні у пацієнтів з такими захворюваннями.

Повідомлялося про загострення або активацію системного червоного вовчака при застосуванні тiazидних діуретиків.

Цей лікарський засіб містить лактозу як допоміжну речовину, тому пацієнтам з рідкісними спадковими випадками непереносимості галактози, лактазної недостатності Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

#### *Застосування під час вагітності*

Існують дуже обмежені дані щодо застосування Атаканду Плюс у вагітних жінок. Цих даних недостатньо, щоб зробити висновки щодо потенційного ризику для плода, якщо препарат застосовується під час першого триместру. У людей плодова ниркова перфузія, яка залежить від розвитку ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, починається у другому триместрі. Отже, ризик для плода підвищується, якщо приймати Атаканд Плюс під час другого або третього триместрів вагітності. Застосування протягом другого і третього триместрів вагітності лікарських засобів, що діють безпосередньо на ренін-ангіотензинову систему, може спричинити шкоду плоду та новонародженому (гіпотензію, ниркову дисфункцію, олігурію та/або анурію, олігогідрамніон, гіпоплазію черепа, затримку внутрішньоматкового розвитку) та смерть. Описані випадки гіпоплазії легенів, аномалій обличчя та контрактур кінцівок.

Дослідження на тваринах із застосуванням кандесартану цилексетилу продемонстрували ушкодження нирок у плода протягом пізніх термінів вагітності та новонароджених. Цей механізм вважається фармакологічно опосередкованим через вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Гідрохлоротіазид може зменшувати об'єм плазми, а також матково-плацентарний кровотік. Він також може спричинювати неонатальну тромбоцитопенію.

Враховуючи наведену вище інформацію, Атаканд Плюс протипоказаний під час вагітності. Якщо вагітність визначена під час лікування, застосування Атаканду Плюс слід припинити.

#### *Застосування під час лактації*

Невідомо, чи виділяється кандесартану цилексетил у молоко, але через наявність потенційної небажаної дії на дітей, яких годують грудним молоком, Атаканд Плюс не слід застосовувати під час годування груддю.

#### *Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.*

Вплив Атаканду Плюс на здатність керувати автомобілями та користуватися механізмами не вивчався, проте, враховуючи фармакодинамічні властивості кандесартану, мало ймовірно, щоб він впливав на таку здатність. Під час керування транспортними засобами та користування механізмами слід брати до уваги запаморочення та стомленість, які можуть виникнути під час лікування.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

Клінічно значимої лікарської взаємодії виявлено не було. Сполуки, які вивчалися в клінічних фармакокінетичних дослідженнях, включали гідрохлоротіазид, варфарин, дигоксин, пероральні контрацептиви (такі як, етинілестрадіол/левоноргестрел), глібенкламід та ніфедипін.

Прийом їжі не впливає на біодоступність кандесартану.

Інші антигіпертензивні засоби можуть посилювати антигіпертензивний ефект Атаканду Плюс.

Можна очікувати, що зменшення рівня калію, що характерно для гідрохлоротіазиду, посилюється іншими лікарськими засобами, що асоціюються з втратою калію та гіпокаліємією (наприклад, іншими калійуретичними діуретиками, послаблюючими засобами, амфотерицином, карбенексолоном, пеніциліном G натрію, похідними саліцилової кислоти).

Спираючись на досвід застосування інших лікарських засобів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, супутнє застосування Атаканду Плюс з діуретиками, що зберігають калій, калієвими добавками, замінниками солі або іншими лікарськими засобами, що можуть підвищити рівень калію (наприклад, гепарин натрію), може призвести до підвищення рівня калію в сироватці.

Гіпокаліємія, спричинена діуретиками, та гіпомагніємія сприяють потенційним кардіотоксичним ефектам глікозидів дигіталісу та протиаритмічних засобів. При застосуванні Атаканду Плюс з цими лікарськими засобами рекомендується проводити періодичний моніторинг калію сироватки.

Існують повідомлення про оборотне підвищення концентрацій літію в сироватці та токсичність під час супутнього застосування літію з інгібіторами АПФ або гідрохлоротіазидом. Подібний ефект може виникнути з антагоністами рецептора ангіотензину II, отже при одночасному застосуванні рекомендується ретельний моніторинг рівнів літію в сироватці.

Як і при застосуванні інгібіторів АПФ, одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину II з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) може збільшити ризик розвитку ниркової недостатності, включаючи гостру ниркову недостатність, а також збільшення рівнів калію сироватки, особливо у пацієнтів з ослабленою нирковою функцією в анамнезі. Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо у осіб літнього віку. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини, а також слід враховувати необхідність моніторингу ниркової функції після початку супутньої терапії та періодичного моніторингу згодом.

Нестероїдні протизапальні засоби зменшують діуретичний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефект гідрохлоротіазиду.

Колестипол або холестирамін зменшують абсорбцію гідрохлоротіазиду.

Гідрохлоротіазид може потенціювати ефект неполяризуючих релаксантів скелетних м'язів (наприклад, тубокурарину).

Тіазидні діуретики можуть підвищувати рівні кальцію сироватки через знижене виведення. При призначенні кальцієвих добавок або вітаміну D слід стежити за рівнями кальцію в сироватці та відповідно коригувати дозу.

Тіазиди можуть підсилювати гіперглікемічний ефект бета-блокаторів та діазоксиду.

Антихолінергічні препарати (такі як атропін, біпериден) можуть підвищувати біодоступність діуретиків тіазидного типу, знижуючи моторику травного тракту та швидкість спустошення шлунка.

Тіазид може підвищити ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Тіазиди можуть зменшувати ниркове виведення цитотоксичних препаратів (таких як циклофосфамід, метотрексат) та потенціювати їхні міелосупресивні ефекти.

Ризик гіпокальціємії може підвищитися при одночасному застосуванні стероїдів або адренкортикотропного гормону (АСТН).

Одночасний прийом алкоголю, барбітуратів або анестетиків може загострити постуральну гіпотензію.

Лікування тіазидними діуретиками може погіршити переносимість глюкози. Може виникнути потреба в коригуванні дози протидіабетичних засобів, включаючи інсулін.

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

Гідрохлоротіазид може підвищувати ризик гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах йодованої контрастної речовини.

Клінічно значимої взаємодії між гідрохлоротіазидом та їжею немає.

**Умови та термін зберігання.**

Зберігати при температурі нижче 30°C. Зберігати в місцях, недоступних для дітей.  
Термін придатності – 3 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці разом з листком-вкладишем.

**Виробник.**

АстраЗенека АБ, Швеція/AstraZeneca AB, Sweden.

**Адреса.** S-151 85 Содертал'є, Швеція / S-151 85 Sodertalje, Sweden.