

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитета медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 30.06.2022 г.
№ N053820

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

ТАНСИФА® ПЛЮС

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

таблетки 16 мг/12,5 мг/5 мг

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензина II антагонисты, комбинации. Ангиотензина II антагонисты, другие комбинации. Кандесартан, амлодипин и гидрохлоротиазид.

Код АТХ C09DX06

Показания к применению

- гипертензия, в качестве монотерапии, а также в комбинации с другими гипотензивными средствами
- гипертоническая болезнь

Данная комбинация фиксированных доз показана пациентам, у которых артериальное давление не контролируется должным образом только с помощью кандесартана, амлодипина или комбинации кандесартана/амлодипина

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кандесартану, цилексетилу, амлодипину или другим производным дигидропиридина, гидрохлоротиазиду или любому из вспомогательных веществ
- В анамнезе аллергическая реакция на препараты, содержащие производные сульфаниламида

- Беременность или кормление грудью
- Тяжелая печеночная недостаточность и / или холестаз.
- Почечная недостаточность
- Подагра
- Рефрактерная гипокалиемия
- Рефрактерная гиперкальциемия
- Дети до 18 лет
- Одновременное применение ТАНСИФА®ПЛЮС с продуктами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ (скорость клубочковой фильтрации) <60 мл/мин / 1,73 м²)
- Тяжелая гипотензия.
- Шок (в том числе кардиогенный шок)
- Обструкция выходного тракта левого желудочка (например, стеноз аорты высокой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Анурия

Необходимые меры предосторожности при применении

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременный прием ингибиторов АКФ (ангиотензинконвертирующего фермента), блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) путем комбинированного применения ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада считается абсолютно необходимой, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при частом тщательном мониторинге функции почек, электролитов и артериального давления. Ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Пациенты с почечной недостаточностью

Как и в случае с другими агентами, ингибирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у чувствительных пациентов, получавших ТАНСИФА® ПЛЮС, можно ожидать изменения функции почек.

При применении ТАНСИФА®ПЛЮС у пациентов с гипертонической болезнью и почечной недостаточностью рекомендуется периодический контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови. Опыт применения кандесартана цилексетила у пациентов с очень тяжелой или терминальной почечной недостаточностью ($\text{СКреатинин} < 15 \text{ мл/мин}$) ограничен. У данных пациентов следует тщательно титровать кандесартан с тщательным контролем артериального давления.

Обследование пациентов с сердечной недостаточностью должно включать периодическую оценку функции почек, особенно у пожилых пациентов 75 лет и старше и пациентов с нарушением функции почек. Во время титрования дозы ТАНСИФА®ПЛЮС рекомендуется мониторинг сывороточного креатинина и калия. Клинические испытания сердечной недостаточности не включали пациентов с уровнем креатинина сыворотки $> 265 \text{ мкмоль/л}$ ($> 3 \text{ мг/дл}$).

Таким пациентам можно применять амлодипин в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не поддается диализу.

Пациенты с сердечной недостаточностью

С осторожностью следует относиться к пациентам с сердечной недостаточностью. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс III и IV согласно NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)) сообщаемая частота отека легких была выше в группе лечения амлодипином, чем в группе плацебо.

Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых событий и смертности в будущем.

Сопутствующая терапия ингибитором АКФ при сердечной недостаточности

Риск побочных реакций, особенно гипотонии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность), может увеличиваться при применении ТАНСИФА®ПЛЮС в сочетании с ингибитором АКФ. Тройная комбинация ингибитора АКФ, антагониста минералокортикоидных рецепторов и кандесартана также не рекомендуется. Использование этих комбинаций должно осуществляться под наблюдением специалиста и при частом тщательном контроле функции почек, электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Пациенты с нарушением функции печени

Период полувыведения амлодипина увеличивается, а значения AUC (площадь под фармакокинетической кривой) выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации по дозировке не установлены. Поэтому прием амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона дозирования и следует соблюдать осторожность как при начальном лечении, так и при увеличении дозы. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться медленное титрование дозы и тщательный мониторинг.

Тиазиды следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку незначительные изменения баланса жидкости и электролитов могут вызвать печеночную кому.

Гемодиализ

Во время диализа артериальное давление может быть особенно чувствительным к блокаде рецептора AT₁ в результате уменьшения объема плазмы и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Поэтому препарат ТАНСИФА®ПЛЮС следует тщательно титровать с тщательным мониторингом артериального давления у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Стеноз почечной артерии

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

Трансплантация почки

Нет клинических доказательств относительно использования препарата ТАНСИФА®ПЛЮС у пациентов, перенесших трансплантацию почки.

Гипотония

Во время лечения ТАНСИФА®ПЛЮС у пациентов с сердечной недостаточностью может возникнуть артериальная гипотензия. Это может также произойти у пациентов с артериальной гипертензией с истощением внутрисосудистого объема, например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков. Следует соблюдать осторожность при начале терапии и попытках коррекции гиповолемии.

Анестезия и хирургическое вмешательство

Артериальная гипотензия может возникнуть во время анестезии и хирургического вмешательства у пациентов, получавших антагонисты ангиотензина II, из-за блокады ренин-ангиотензиновой системы. Очень

редко артериальная гипотензия может быть такой тяжелой, что может потребоваться внутривенное введение жидкостей и / или вазопрессоров.

Стеноз аортального и митрального клапанов (обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия)

Как и в случае с другими вазодилататорами, особая осторожность показана пациентам, страдающим гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не реагируют на антигипертензивные лекарственные средства, действующие путем ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Таким образом, использование ТАНСИФА®ПЛЮС у этой группы населения не рекомендуется.

Метаболические и эндокринные эффекты:

Терапия тиазидами может нарушить толерантность к глюкозе. У пациентов с диабетом может потребоваться корректировка дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств. Скрытый сахарный диабет может проявиться во время терапии тиазидами.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов было связано с терапией тиазидными диуретиками; однако при дозе 12,5 мг, содержащейся в ТАНСИФА®ПЛЮС, не сообщалось о минимальных эффектах или их отсутствии.

У некоторых пациентов, получающих тиазидную терапию, может развиваться гиперурикемия или явная подагра.

Гиперкалиемия

Одновременное применение ТАНСИФА®ПЛЮС с калийсберегающими диуретиками, добавками калия, заменителями соли, содержащими калий, или другими лекарственными средствами, которые могут повышать уровень калия (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм / сульфаметоксазол), может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови у пациентов с гипертонией. При необходимости следует проводить мониторинг калия.

У пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих ТАНСИФА®ПЛЮС, может развиваться гиперкалиемия. Рекомендуется периодический контроль уровня калия в сыворотке крови.

Комбинация ингибитора АКФ, калийсберегающего диуретика (например, спиронолактона) и ТАНСИФА®ПЛЮС не рекомендуется, и ее следует

рассматривать только после тщательной оценки потенциальных преимуществ и рисков.

Дисбаланс электролитов

Как и для любого пациента, получающего терапию диуретиками, периодическое определение электролитов в сыворотке следует проводить через соответствующие промежутки времени.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать дисбаланс жидкости или электролитов (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз). Предупреждающими признаками дисбаланса жидкости или электролитов являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, беспокойство, мышечные боли или судороги, мышечная усталость, гипотензия, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота или рвота.

Тиазиды могут уменьшать экскрецию кальция с мочой и вызывать периодическое и небольшое повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Перед проведением тестов на функцию паращитовидных желез следует прекратить прием тиазидов.

Было показано, что тиазиды увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипомagneзмии.

Антидопинговый тест

Гидрохлоротиазид, содержащийся в этом лекарственном средстве, может дать положительный аналитический результат при антидопинговом тесте.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная острая закрытоугольная глаукома: Сульфонамидные препараты или препараты на основе сульфонида могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с дефектом поля зрения, преходящей миопии и острой закрытоугольной глаукоме. В то время как гидрохлоротиазид является сульфонидами, до сих пор сообщалось только о единичных случаях острой закрытоугольной глаукомы при применении гидрохлоротиазида. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. Нелеченная острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение - как можно скорее прекратить прием лекарств. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться немедленное медицинское или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать в себя наличие в анамнезе аллергии на сульфонида или пенициллин.

Немеланомный рак кожи

Повышенный риск немеланомного рака кожи (NMSC) [базально-клеточной карциномы (NMSC) и плоскоклеточного рака (SCC)] при увеличении кумулятивной дозы гидрохлоротиазида (HCTZ) наблюдался в двух эпидемиологических исследованиях, основанных на Датской национальной системе регистрации онкологических больных.

Фотосенсибилизирующее действие HCTZ может действовать как возможный механизм для NMSC.

Пациентов, принимающих HCTZ, следует проинформировать о риске NMSC и посоветовать регулярно проверять свою кожу на предмет любых новых поражений и незамедлительно сообщать о любых подозрительных поражениях кожи. Возможные профилактические меры, такие как ограниченное воздействие солнечного света и ультрафиолетовых лучей, и, в случае воздействия, следует рекомендовать пациентам надлежащую защиту, чтобы минимизировать риск рака кожи. Подозрительные поражения кожи следует немедленно исследовать, возможно, включая гистологические исследования биопсий. Использование HCTZ также может потребовать пересмотра у пациентов, которые ранее перенесли NMSC (немеланомный рак кожи).

Нарушения электролитов сыворотки

Пациенты, получающие ТАНСИФА®ПЛЮС, должны наблюдаться на предмет клинических признаков дисбаланса жидкости или электролитов, вызванного тиазидами. У таких пациентов следует проводить периодическое определение электролитов в сыворотке крови (в частности, натрия и калия).

Первоначальные и периодические определения сывороточных электролитов для выявления возможного электролитного дисбаланса должны выполняться через соответствующие интервалы.

Выведение кальция снижается тиазидами. У нескольких пациентов, получающих длительную терапию тиазидами, наблюдались патологические изменения паращитовидной железы с гиперкальциемией и гипофосфатемией. Более серьезных осложнений гиперпаратиреоза (литиаз почек, резорбция костной ткани и язвенная болезнь) не наблюдалось.

Перед проведением тестов на функцию паращитовидных желез следует прекратить прием тиазидов.

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

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики, как правило, снижают толерантность к глюкозе и повышают уровень холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови. Эти эффекты обычно незначительны, но у восприимчивых пациентов могут развиваться явная подагра или явный диабет.

Гипокалиемия

И наоборот, лечение тиазидными диуретиками было связано с гипокалиемией, гипонатриемией и гипохлоремическим алкалозом. Эти нарушения иногда проявляются в виде одного или нескольких из следующих признаков: сухость во рту, жажда, слабость, летаргия, сонливость, беспокойство, мышечные боли или судороги, мышечная усталость, гипотония, олигурия, тахикардия, тошнота, спутанность сознания, судороги и рвота. Гипокалиемия также может повышать чувствительность или усиливать реакцию сердца на токсическое воздействие наперстянки. Риск гипокалиемии наиболее высок у пациентов с циррозом печени, у пациентов с активным диурезом, у пациентов, получающих недостаточное пероральное потребление электролитов, и у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами или адренокортикотропным гормоном (АКТГ) или с другими препаратами, которые, как известно, повышают риск гипокалиемии, вызванной тиазидными диуретиками.

Гиперкалиемия

Следует внимательно рассмотреть возможность приема сопутствующих лекарств, которые могут повысить уровень калия в сыворотке крови. Пациентам следует рекомендовать не использовать добавки калия или заменители соли, содержащие калий, без консультации с врачом.

Диабет

Гипергликемия, вызванная тиазидами, может нарушить контроль сахара в крови. Истощение сывороточного калия усиливает непереносимость глюкозы. Следите за гликемическим контролем, при необходимости добавляйте калий для поддержания соответствующих уровней калия в сыворотке и при необходимости корректируйте лекарства от диабета.

У пациентов с диабетом ингибиторы АКФ могут повышать чувствительность к инсулину и были связаны с гипогликемией у пациентов, получавших пероральные противодиабетические средства или инсулин. Следует тщательно контролировать гликемический контроль, особенно в течение первого месяца лечения ингибитором АКФ.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамид или производные сульфонамида, такие как гидрохлоротиазид, могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с дефектом поля зрения, преходящей миопией и острой закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. Нелеченная острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение - как можно скорее прекратить прием лекарств. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться немедленное медицинское или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать в себя наличие в анамнезе аллергии на сульфонамиды или пенициллин.

Общее

У пациентов, сосудистый тонус и функция почек которых зависят преимущественно от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или основным заболеванием почек, включая стеноз почечной артерии), лечение другими лекарственными препаратами, влияющими на эту систему, были связаны с острой гипотонией, азотемией, олигурией или, в редких случаях, с острой почечной недостаточностью. Возможность подобных эффектов не может быть исключена с AIIA (антагонисты рецепторов ангиотензина II). Как и в случае любого антигипертензивного средства, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиопатией или ишемическим цереброваскулярным заболеванием может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Антигипертензивный эффект кандесартана может быть усилен другими лекарственными средствами, снижающими артериальное давление, независимо от того, назначаются ли они в качестве гипотензивных средств или по другим показаниям.

Реакции гиперчувствительности на гидрохлоротиазид могут возникать у пациентов с аллергией или бронхиальной астмой, или без нее, но более вероятны у пациентов с таким анамнезом.

Сообщалось об обострении или активации системной красной волчанки при применении тиазидных диуретиков.

Сообщалось о случаях реакций светочувствительности при приеме тиазидных диуретиков. Если во время лечения возникает реакция светочувствительности, рекомендуется прекратить лечение. Если

повторное введение диуретика считается необходимым, рекомендуется защитить открытые участки от солнца или искусственного УФ-излучения.

При приеме тиазидов сообщалось о синдроме Стивенса-Джонсона и обострениях или активации системной красной волчанки.

ТАНСИФА®ПЛЮС содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать это лекарственное средство.

Беременность

АПРА (антагонисты рецепторов ангиотензина II) не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии АПРА не считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные препараты, которые имеют установленный профиль безопасности для использования во время беременности. При диагностировании беременности лечение ТАНСИФА®ПЛЮС следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

У пациенток в состоянии пост-менархе (после первой менструации) следует регулярно оценивать возможность беременности. Необходимо предоставить соответствующую информацию и / или принять меры для предотвращения риска заражения во время беременности.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, то есть практически не содержит натрия.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Кандесартан

Соединения, которые были исследованы в клинических фармакокинетических исследованиях, включают гидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, пероральные контрацептивы (т.е. этинилэстрадиол / левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и эналаприл. Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с этими лекарственными средствами выявлено не было.

Одновременный прием калийсберегающих диуретиков, добавок калия, заменителей соли, содержащих калий, или других лекарственных средств (например, гепарина) может повысить уровень калия. При необходимости следует проводить мониторинг калия.

Сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке и токсичности при одновременном применении лития с ингибиторами АКФ. Аналогичный эффект может возникнуть с АПРА (антагонисты рецепторов ангиотензина II). Использование кандесартана с литием не

рекомендуется. Если комбинация окажется необходимой, рекомендуется тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

Когда АПРА (антагонисты рецепторов ангиотензина II) вводится одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (т.е. селективными ингибиторами ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислотой (> 3 г / день) и неселективными НПВП), может происходить ослабление антигипертензивного эффекта.

Как и в случае с ингибиторами АКФ, одновременный прием АПРА и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, и повышение уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с плохой ранее существовавшей функцией почек. Комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пожилым людям.

Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, и следует рассмотреть возможность мониторинга функции почек после начала сопутствующей терапии и периодически в дальнейшем.

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) за счет комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой нежелательных явлений, таких как гипотония, гиперкалиемия и снижение функция почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с использованием одного агента, действующего на РААС.

Пациенты детского возраста

Исследования не проводились

Амлодипин

Влияние других лекарственных средств на амлодипин

Ингибиторы CYP3A4

Одновременный прием амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, азольные противогрибковые средства, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному увеличению воздействия амлодипина, что приведет к увеличению риска гипотонии. Клинический перевод этих вариаций ФК (фармакокинетика) может быть более выраженным у пожилых людей. Таким образом, может потребоваться клинический мониторинг и корректировка дозы.

Индукторы CYP3A4

При одновременном применении известных индукторов CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может варьироваться. Следовательно,

следует контролировать артериальное давление и регулировать дозу как во время, так и после сопутствующего приема лекарств, особенно сильных индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя пронзённолистного).

Не рекомендуется прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, поскольку у некоторых пациентов биодоступность может быть увеличена, что приведет к усилению эффектов снижения артериального давления.

Дантролен (инфузионный раствор)

У животных наблюдаются летальная фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс в сочетании с гиперкалиемией после введения верапамила и дантролена внутривенно. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного приема блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные препараты

Эффект снижения артериального давления амлодипина дополняет эффекты снижения артериального давления других лекарственных средств с антигипертензивными свойствами.

Такролимус

При одновременном применении с амлодипином существует риск повышения уровня такролимуса в крови, но фармакокинетический механизм этого взаимодействия полностью не изучен.

Чтобы избежать токсичности такролимуса, введение амлодипина пациенту, принимающему такролимус, требует мониторинга уровней такролимуса в крови и корректировки дозы такролимуса, когда это необходимо.

Механическая мишень ингибиторов рапамицина (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин - слабый ингибитор CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличивать воздействие ингибиторов mTOR.

Циклоспорин

Исследования лекарственного взаимодействия с циклоспорином и амлодипином у здоровых добровольцев или других популяций не проводились, за исключением пациентов с трансплантатом почек, у которых наблюдались разное минимальное повышение концентрации (в среднем 0-40 %) циклоспорина. Следует рассмотреть возможность мониторинга уровней циклоспорина у пациентов с пересаженной почкой,

получающих амлодипин, и при необходимости следует уменьшить дозу циклоспорина.

Симвастатин

Совместное введение нескольких доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина привело к увеличению экспозиции к симвастатину на 77 % по сравнению с одним симвастатином. Ограничьте дозу симвастатина пациентам, принимающим амлодипин, до 20 мг в день.

В клинических исследованиях взаимодействия амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

Гидрохлортиазид

Дополнительная информация о взаимодействиях гидрохлортиазидов

При одновременном применении следующие лекарственные средства могут взаимодействовать с тиазидными диуретиками:

Алкоголь:

Возможно усиление ортостатической гипотензии;

Противодиабетические лекарственные средства (пероральные препараты и инсулины):

Может потребоваться корректировка дозировки противодиабетического лекарственного средства;

Колестирамин и смола колестипола:

Поглощение гидрохлортиазида ухудшается в присутствии анионообменных смол. ТАНСИФА® ПЛЮС следует принимать по крайней мере за час до или через четыре часа после приема этих лекарств;

Кортикостероиды, АКТГ (адренокортикотропный гормон):

Истощение электролитов, особенно гипокалиемия, может увеличиваться;

Гликозиды наперстянки:

Гипокалиемия или гипомagneземия, индуцированная тиазидами, способствует возникновению сердечных аритмий, индуцированных дигиталисом;

Нестероидные противовоспалительные препараты:

Прием нестероидных противовоспалительных препаратов может снизить диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффекты тиазидных диуретиков у некоторых пациентов;

Прессорные амины (например, норадреналин):

Действие прессорных аминов может быть уменьшено, но не настолько, чтобы исключить их использование;

Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например, тубокурарин):

Действие недеполяризующих релаксантов скелетных мышц может усиливаться гидрохлоротиазидом;

Противоподагрические лекарственные средства:

Может потребоваться корректировка дозировки лекарственных средств против подагры, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозировки пробенецида или сульфинпиразона. Одновременный прием тиазидных диуретиков может увеличить частоту реакций гиперчувствительности на аллопуринол;

Кальциевые соли:

Тиазидные диуретики могут повышать уровень кальция в сыворотке крови из-за снижения экскреции. Если необходимо назначить кальциевые добавки или лекарственные средства, сберегающие кальций (например, терапию витамином D), следует контролировать уровень кальция в сыворотке и соответственно корректировать дозу кальция;

Карбамазепин:

Одновременный прием карбамазепина и гидрохлоротиазида был связан с риском симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении следует контролировать уровень электролитов. По возможности следует использовать диуретики другого класса;

Другие взаимодействия:

Гипергликемический эффект бета-адреноблокаторов и диазооксида может усиливаться тиазидами. Антихолинергические агенты (например, атропин, бепериден) могут увеличивать биодоступность диуретиков тиазидного типа за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка. Тиазиды могут увеличивать риск побочных эффектов, вызванных амантадином. Тиазиды могут снижать почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамида, метотрексата) и усиливать их миелосупрессивное действие.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Препарат ТАНСИФА®ПЛЮС не должен приниматься детьми и подростками младше 18 лет.

Во время беременности или лактации

Беременность

Использование препарата ТАНСИФА®ПЛЮС во время беременности противопоказано.

Кандесартан

Использование АПРА (антагонисты рецепторов ангиотензина II) не рекомендуется в течение первого триместра беременности. Использование АПРА противопоказано во втором и третьем триместрах беременности.

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности после воздействия ингибиторов АКФ в течение первого триместра беременности неубедительны; однако нельзя исключать небольшое увеличение риска. Хотя нет контролируемых эпидемиологических данных о риске, связанном с АПРА (антагонисты рецепторов ангиотензина II), аналогичные риски могут существовать для этого класса лекарств. Если продолжение терапии АПРА не считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует переключить на альтернативные гипотензивные препараты, которые имеют установленный профиль безопасности для использования во время беременности.

При диагностировании беременности лечение АПРА следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что лечение АПРА во втором и третьем триместрах вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, задержку окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если воздействие АПРА произошло во втором триместре беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и черепа. Младенцы, матери которых принимали АПРА, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет гипотензии.

Амлодипин

Беременность

Безопасность амлодипина при беременности у человека не установлена.

В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при высоких дозах.

Гидрохлортиазид

Опыт применения гидрохлортиазида во время беременности, особенно в первом триместре, ограничен. Исследования на животных недостаточны. Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Основываясь на фармакологическом механизме действия гидрохлортиазида, его

применение во втором и третьем триместре может нарушить фетоплацентарную перфузию и может вызвать эффекты у плода и новорожденного, такие как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

Гидрохлортиазид не следует применять при гестационном отеке, гестационной гипертензии или преэклампсии из-за риска уменьшения объема плазмы и гипоперфузии плаценты без благоприятного влияния на течение заболевания.

Гидрохлортиазид не следует применять при эссенциальной гипертензии у беременных женщин, за исключением редких случаев, когда нельзя использовать другое лечение.

Грудное вскармливание

Кандесартан

Поскольку информация об использовании кандесартана цилексетила во время грудного вскармливания отсутствует, ТАНСИФА®ПЛЮС не рекомендуется, и предпочтительны альтернативные методы лечения с более установленными профилями безопасности во время кормления грудью, особенно при кормлении грудью новорожденного или недоношенного ребенка.

Амлодипин

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученной младенцем, была оценена с межквартальным размахом 3–7%, максимум 15%. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно. Решение о продолжении / прекращении грудного вскармливания или продолжении / прекращении терапии амлодипином должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии амлодипином для матери.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Тиазиды в высоких дозах, вызывающие интенсивный диурез, могут подавлять выработку молока. Использование препарата во время кормления грудью не рекомендуется. Если препарат используется во время кормления грудью, дозы должны быть как можно более низкими.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Рекомендуемая доза - 1 таблетка в день.

Пациенты, принимающие кандесартан и амлодипин в отдельных таблетках или комбинацию фиксированных доз кандесартана/амлодипина, могут

перейти на ТАНСИФА®ПЛЮС, который содержит те же дозы компонентов.

Дозу определяет врач в зависимости от эффективности и рекомендовать более высокие или более низкие дозы.

Особые группы пациентов

Пожилые люди

У пожилых пациентов коррекция начальной дозы не требуется.

Для пожилых людей рекомендуются обычные режимы дозирования, но при увеличении дозировки следует соблюдать осторожность.

Следует контролировать артериальное давление. Препарат ТАНСИФА®ПЛЮС следует очень осторожно применять пациентам старше 75 лет.

Пациенты с гиповолемией

Начальная доза 4 мг может быть рассмотрена пациентам с риском гипотензии, например, пациентам с гиповолемией. Поскольку эта доза не может быть достигнута с ТАНСИФА®ПЛЮС, его не следует применять для пациентов с гиповолемией.

Пациенты с почечной недостаточностью

Начальная доза кандесартана составляет 4 мг для пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов, находящихся на гемодиализе. Дозу следует титровать в соответствии с ответом. Опыт лечения пациентов с очень тяжелой или терминальной почечной недостаточностью (СКреатинин <15 мл / мин) ограничен. Так как эта доза не может быть достигнута с помощью ТАНСИФА®ПЛЮС, его не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью.

Изменения концентрации амлодипина в плазме не коррелируют со степенью почечной недостаточности, поэтому рекомендуется обычная дозировка. Амлодипин не поддается диализу.

У пациентов, которые не могут контролировать артериальное давление только с помощью кандесартана или амлодипина, контролируемую монотерапию можно переключить на комбинацию фиксированных доз.

Из-за наличия гидрохлоротиазидного компонента ТАНСИФА®ПЛЮС не рекомендуется пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин). Петлевые диуретики предпочтительнее тиазидов в этой популяции.

Доза ТАНСИФА® ПЛЮС определяется врачом. В зависимости от реакции на лечение врач может рекомендовать более высокие или более низкие дозы.

Пациенты с нарушением функции печени

Начальная доза кандесартана 4 мг один раз в сутки рекомендуется пациентам с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Поскольку эта доза не может быть достигнута с помощью ТАНСИФА® ПЛЮС, его не следует применять для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести.

Рекомендации по дозировке амлодипина для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не установлены; поэтому при выборе дозы следует соблюдать осторожность и начинать с нижней границы диапазона дозирования. Фармакокинетика амлодипина при тяжелой печеночной недостаточности не изучалась. Амлодипин следует начинать с самой низкой дозы и медленно титровать у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

ТАНСИФА® ПЛЮС противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью и / или холестазом.

Темнокожие пациенты

Антигипертензивный эффект кандесартана менее выражен у темнокожих пациентов, чем у других. Следовательно, повышающее титрование препарата ТАНСИФА® ПЛЮС и сопутствующая терапия могут быть более необходимы для контроля артериального давления у темнокожих пациентов, чем у других пациентов.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность ТАНСИФА® ПЛЮС у детей в возрасте от рождения до 18 лет не установлены. Не рекомендуется использовать в этой возрастной группе.

Метод и путь введения

Пероральное применение.

ТАНСИФА® ПЛЮС следует принимать один раз в день во время еды или вне приема пищи.

Биодоступность ТАНСИФА® ПЛЮС не зависит от приема пищи.

Частота применения с указанием времени приема

Всегда принимайте этот препарат, точно соблюдая рекомендации вашего лечащего врача. Посоветуйтесь с врачом или фармацевтом при возникновении сомнений.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Кандесартан

Симптомы

Исходя из фармакологических соображений, основным проявлением передозировки, вероятно, будет симптоматическая гипотензия и головокружение. В отдельных сообщениях о передозировке (до 672 мг кандесартана цилексетила) у взрослого пациента выздоровление протекало без осложнений.

Тактика ведения пациента

В случае возникновения симптоматической гипотензии следует назначить симптоматическое лечение и контролировать показатели жизненно важных функций. Пациента следует положить на спину с приподнятыми ногами. Если этого недостаточно, объем плазмы следует увеличить путем инфузии, например, изотонического физиологического раствора. Симпатомиметические лекарственные средства могут быть назначены, если вышеуказанных мер недостаточно.

Кандесартан не выводится гемодиализом.

Амлодипин

У людей опыт преднамеренной передозировки ограничен.

Симптомы

Имеющиеся данные предполагают, что большая передозировка может привести к чрезмерному расширению периферических сосудов и, возможно, рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и, вероятно, длительной системной гипотензии, вплоть до шока с летальным исходом.

Лечение

Клинически значимая артериальная гипотензия из-за передозировки амлодипина требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функции, подъем конечностей и внимание к объему циркулирующей жидкости и диурезу.

Сосудосуживающее средство может быть полезным для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления при условии отсутствия противопоказаний к его применению. Внутривенное введение глюконата кальция может быть полезным для отмены эффектов блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях может оказаться целесообразным промывание желудка. Было показано, что у здоровых добровольцев использование

древесного угля в течение 2 часов после приема 10 мг амлодипина снижает скорость абсорбции амлодипина.

Поскольку амлодипин сильно связывается с белками, диализ вряд ли принесет пользу.

Гидрохлоротиазид

Передозировка гидрохлоротиазидом связана с истощением электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и обезвоживанием в результате чрезмерного диуреза. Наиболее частые признаки и симптомы передозировки - тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к мышечным спазмам и / или обострению сердечной аритмии, связанной с одновременным приемом гликозидов наперстянки или некоторых антиаритмических лекарственных средств.

Степень выведения гидрохлоротиазида при гемодиализе не установлена.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Если у вас сложилось впечатление, что эффект препарата ТАНСИФА® ПЛЮС слишком сильный или слишком слабый, либо если через несколько дней лечения ваше самочувствие не улучшилось, поговорите со своим врачом или фармацевтом.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Нежелательные явления приведены ниже с использованием следующей классификации: очень часто, часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко $< 1/10000$, не известно – не может быть определено из доступных данных.

Кандесартан

Часто: респираторная инфекция, головокружение / вертиго, головная боль.

Очень редко: лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз, гиперкалиемия, гипонатриемия, кашель, тошнота, повышение ферментов печени, нарушение функции печени или гепатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, боль в спине, артралгия, миалгия, почечная недостаточность, включая почечную недостаточность у восприимчивых пациентов.

Неизвестно: диарея

Амлодипин

Резюме профиля безопасности препарата

Наиболее частыми побочными реакциями во время лечения являются сонливость, головокружение, головная боль, учащенное сердцебиение, приливы крови, боль в животе, тошнота, отек лодыжек, отёчность и усталость.

Очень часто: отек.

Часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), гиперемия, одышка, боль в животе, тошнота, диспепсия, изменение ритма дефекации (включая диарею и запор).

Нечасто: алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, сыпь, экзантема, крапивница, депрессия, изменения настроения (включая беспокойство), бессонница, тремор, дисгевзия, обморок, гипестезия, парестезия, тиннитус, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), гипотония, кашель, ринит, рвота, сухость во рту, отек лодыжек, мышечные спазмы, нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, боль в груди, боль, недомогание, увеличение веса, уменьшение веса.

Редко: спутанность сознания.

Очень редко: лейкоцитопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, гипергликемия, гипертензия, периферическая невропатия, инфаркт миокарда, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гепатит, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов, ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, светочувствительность.

Неизвестно: токсический эпидермальный некролиз.

Гидрохлоротиазид

Неизвестно: электролитный дисбаланс, гиперурикемия, глюкозурия, гипергликемия, повышение уровня холестерина и триглицеридов, сердечные аритмии, апластическая анемия, угнетение костного мозга, нейтропения / агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, головокружение, парестезия, головокружение, дисфория, преходящее нечеткое зрение, ксантопсия, острая миопия и вторичная острая закрытоугольная глаукома, хориоидальный выпот, респираторный дистресс (включая пневмонит и отек легких), панкреатит, анорексия, диарея, запор, раздражение желудка, сиаладенит, потеря аппетита, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз, некротический ангит (васкулит, кожный

васкулит), кожные реакции, подобные красной волчанке, реактивация кожной красной волчанки, реакции светочувствительности, сыпь, крапивница, слабость, мышечный спазм, постуральная гипотензия, лихорадка, желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха), депрессия, нарушения сна, немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточный рак).

Дозозависимые побочные эффекты гидрохлоротиазида (особенно нарушения электролитного баланса) могут усиливаться при титровании гидрохлоротиазида.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активные вещества - кандесартана цилексетил 16.000 мг, амлодипина бесилат 6.945 мг (эквивалентно амлодипину) 5 мг и гидрохлоротиазид микронизированный 12.50 мг.

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, лактоза моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза L (HPC-L), полиэтиленгликоль 6000, кальция карбоксиметилцеллюлоза, железа оксид желтый (E172), магния стеарат, вода очищенная, кальция гидрофосфата дигидрат (DI-CAFOS C-92-14), целлюлоза микрокристаллическая PH 102 (Avicel PH 102), натрия крахмала гликолят тип A (Explotab).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки продолговатой формы желтого цвета на одной стороне и белого цвета на другой стороне.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки белой поливинилхлоридной/полиэтиленовой/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной.

По 2 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Нобел Илач Санаи ве Тиджарет, А.Ш., г. Дюздже, Турция

Санджаклар Махаллеси Эски Акчакоджа Джадесси №299 81100

Тел: +90 216 633 60 00

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz