

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 16 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 32 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 32 mg/25 mg comprimate

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Atacand Plus este indicat pentru:

- Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată optim cu monoterapia cu candesartan cilexetil sau hidroclorotiazidă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Atacand Plus este de un comprimat, o dată pe zi.

Se recomandă creșterea treptată a dozelor componentelor individuale (candesartan cilexetil și hidroclorotiazidă). Când este adecvat clinic se poate lua în considerare o trecere directă de la monoterapie la Atacand Plus. Creșterea treptată a dozelor de candesartan cilexetil este recomandată când se trece de la monoterapia cu hidroclorotiazidă. Atacand Plus poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată optim cu monoterapia cu candesartan cilexetil sau cu hidroclorotiazidă sau cu Atacand Plus în doze mai mici.

Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv se obține, de regulă, în primele 4 săptămâni de la inițierea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Pacienți cu depleție intravasculară de volum

Creșterea treptată a dozei de candesartan cilexetil este recomandată la pacienții cu risc de hipotensiune arterială arterială, cum sunt pacienții cu posibilă depleție de volum (la acești pacienți poate fi luată în considerare o doză inițială de candesartan cilexetil de 4 mg).

Pacienți cu insuficiență renală

La acești pacienți sunt de preferat diureticele de ansă față de cele tiazidice. Creșterea treptată a dozei de candesartan cilexetil este recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 ml/min/1,73 m² suprafață corporală (SC) înainte de tratamentul cu Atacand Plus) (la acești pacienți doza inițială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg).

Atacand Plus este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min/1,73 m² SC) (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Creșterea treptată a dozei de candesartan cilexetil este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată înainte de tratamentul cu Atacand Plus (la acești pacienți, doza inițială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg). Atacand Plus este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau colestază (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea utilizării Atacand Plus la copiii cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Atacand Plus poate fi luat cu sau fără alimente.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată de alimente.

Nu există o interacțiune semnificativă clinic între hidroclorotiazidă și alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți sau la substanțele active derivate din sulfonamidă. Hidroclorotiazida este o substanță activă derivată din sulfonamidă.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min/1,73 m² SC).

Insuficiență hepatică severă și/sau colestază.

Hipercalcemie și hipokaliemie refractară.

Gută.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală/transplant renal

La acești pacienți sunt de preferat diuretice de ansă față de tiazidice. Când se utilizează Atacand Plus la pacienții cu insuficiență renală, este recomandată o monitorizare periodică a concentrațiilor de potasiu, creatinină și acid uric.

Nu există experiență legată de administrarea Atacand Plus la pacienții cu un transplant renal recent.

Stenoză de arteră renală

Medicamentele care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, inclusiv antagoniștii receptorului de angiotensină II (ARAI) pot determina creșterea ureei sanguine și a creatininei serice la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic.

Depleție intravasculară de volum

La pacienții cu depleție intravasculară de volum și/sau sodiu poate apărea hipotensiune arterială arterială simptomatică, așa cum este descris în cazul altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Prin urmare, utilizarea de Atacand Plus nu este recomandată decât dacă această afecțiune a fost corectată.

Anestezie și intervenție chirurgicală

În timpul anesteziei și intervenției chirurgicale la pacienții tratați cu ARAII poate apărea hipotensiune arterială ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi atât de severă încât poate impune utilizarea de fluide intravenoase și/sau vasopresoare.

Insuficiență hepatică

Tiazidicele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau afecțiuni evolutive hepatice, deoarece modificări minore ale balanței hidroelectrolitice pot precipita coma hepatică. Nu există experiență clinică cu Atacand Plus la pacienții cu insuficiență hepatică.

Stenoză de valvă aortică și mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)

Similar altor vasodilatatoare, este indicată precauție specială la pacienții care suferă de stenoză de valvă mitrală sau aortică semnificative hemodinamic sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde, în general, bine la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Prin urmare, la acești pacienți nu este recomandată utilizarea de Atacand Plus.

Dezechilibre electrolitice

Analiza periodică a electrolitilor serici trebuie efectuată la intervale adecvate. Tiazidicele, inclusiv hidroclorotiazida, pot provoca dezechilibru hidric sau electrolitic (hipercalcemie, hipokaliemie, hiponatremie, hipomagneziemie și alcaloză hipocloremică).

Diureticele tiazidice pot scădea excreția urinară de calciu și pot provoca creșterea ușoară și intermitentă a concentrațiilor serice de calciu. Hipercalcemia marcată poate fi un semn de hiperparatiroidism inaparent. Trebuie întreruptă administrarea de tiazidice înainte de efectuarea analizelor funcției paratiroidiene.

Creșterea excreției urinare de potasiu dependentă de doza de hidroclorotiazidă poate duce la hipokaliemie. Acest efect al hidroclorotiazidei pare mai puțin evident când se combină cu candesartan cilexetil. Riscul de hipokaliemie poate fi crescut la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză abundentă, la pacienții cu un aport oral inadecvat de electroliti și la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi și hormon adrenocorticotrop (ACTH).

Tratamentul cu candesartan cilexetil poate provoca hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței cardiace și/sau insuficienței renale. Utilizarea concomitentă de Atacand Plus și diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau substituenți de sare sau alte medicamente care pot determina creșterea concentrației serice de potasiu (de exemplu, heparină sodică) poate duce la creșterea concentrației serice de potasiu. Trebuie efectuată o monitorizare adecvată a concentrației de potasiu.

S-a evidențiat faptul că tiazidicele determină creșterea excreției urinare de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate afecta toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente antidiabetice, inclusiv insulină. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazidice. Tratamentul cu diuretice tiazidice se poate asocia cu creșteri ale colesterolului și trigliceridelor. La dozele conținute de Atacand Plus, s-au observat doar efecte minime. Diureticele tiazidice determină creșterea concentrației serice de acid uric și pot precipita guta la pacienții predispuși.

Fotosensibilitate

În timpul utilizării tiazidicelor au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apare o reacție de fotosensibilitate, se recomandă oprirea tratamentului. Dacă este esențială reînceperea administrării, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la radiații UVA artificiale.

General

La pacienții cu tonus vascular și funcție renală care depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală subiacentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu medicamente care influențează acest sistem, incluzând ARAII, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rar, insuficiență renală acută. Ca orice alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrovasculară aterosclerotică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă pot apărea la pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau astm bronșic, dar sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

În cazul utilizării diureticelor tiazidice s-a raportat exacerbarea și activarea lupusului eritematos sistemic.

Efectul antihipertensiv al Atacand Plus poate fi amplificat de alte antihipertensive.

Acest medicament conține lactoză, ca excipient, și pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Sarcină

Nu trebuie început tratamentul cu ARAII în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care terapia cu ARAII este considerată esențială, pacientele care plănuiesc să rămână gravide trebuie să fie trecute pe alte tratamente antihipertensive, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în

timpul sarcinii. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un alt tratament (vezi pct. 4.3 și 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Compușii care au fost investigați în studiile de farmacocinetică clinică includ warfarină, digoxină, contraceptive orale (adică etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamidă și nifedipină. În aceste studii nu s-au identificat interacțiuni farmacocinetice cu semnificație clinică.

Efectul de depleție potasică al hidroclorotiazidei este de așteptat să fie potențat de alte medicamente care se asociază cu pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, derivați de acid salicilic, steroizi, ACTH).

Utilizarea concomitentă de Atacand Plus și diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau substituenți de sare sau alte medicamente care pot determina creșterea concentrațiilor serice de potasiu (de exemplu, heparină sodică) poate duce la creșterea concentrațiilor serice de potasiu. Monitorizarea potasiului trebuie efectuată corespunzător (vezi pct. 4.4).

Hipomagneziemia și hipokaliemia induse de diuretice predispun la potențialele efecte cardiotoxice ale glicozidelor digitale și ale antiaritmicelelor. Este recomandată monitorizarea periodică a potasiului seric când se administrează Atacand Plus împreună cu aceste medicamente, și cu următoarele medicamente care pot induce torsada vârfurilor:

- Antiaritmice din clasa Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- Antiaritmice din clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- Anumite antipsihotice (de exemplu, tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)
- Altele (de exemplu, bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, ketanserină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v.)

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației serice de litiu și ale toxicității litiului în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau cu hidroclorotiazidă. Un efect similar a fost raportat în cazul ARAII. Nu se recomandă utilizarea de candesartan și hidroclorotiazidă împreună cu litiu. Dacă se dovedește necesară combinația, este recomandată monitorizarea atentă a concentrațiilor serice de litiu.

Când se administrează ARAII simultan cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (>3 g/zi) și AINS neselective), poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, utilizarea concomitentă de ARAII și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasiului seric, în special la pacienții cu funcție renală precară preexistentă. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie acordată atenție monitorizării funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și la intervale periodice, după aceea.

Efectul diuretic, natriuretic și antihipertensiv al hidroclorotiazidei este cupat de AINS.

Absorbția hidroclorotiazidei este redusă de colestipol sau colestiramină.

Efectul miorelaxantelor scheletice non-depolarizante (de exemplu, tubocurarină) poate fi potențat de către hidroclorotiazidă.

Diureticele tiazidice pot determina creșterea concentrațiilor serice de calciu din cauza scăderii excreției. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau vitamina D, concentrațiile serice de calciu trebuie monitorizate și doza trebuie ajustată corespunzător.

Efectul hiperglicemic al beta-blocantelor și diazoxidului poate fi amplificat de tiazidice.

Medicamentele anticolinergice (de exemplu, atropină, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a ratei de evacuare gastrică.

Tiazidicele pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse provocate de amantadină.

Tiazidicele pot scădea excreția renală de medicamente citotoxice (de exemplu, ciclofosamidă, metotrexat) și să le potențeze efectele mielosupresive.

Hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de consumul simultan de alcool etilic, barbiturice sau anestezice.

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate afecta toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antidiabetice, incluzând insulina. Trebuie utilizat cu precauție metforminul din cauza riscului de acidoză lactică indusă de posibila insuficiență renală asociată cu hidroclorotiazida.

Hidroclorotiazida poate provoca scăderea răspunsului arterial la aminele presoare (de exemplu, adrenalină), dar nu suficient pentru a elimina efectul presor.

Hidroclorotiazida poate determina creșterea riscului de insuficiență renală acută, în special în cazul dozelor mari de substanță de contrast iodată.

Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate determina creșterea riscului de hiperuricemie și a complicațiilor de tipul gutei.

Tratamentul concomitent cu baclofen, amifostin, antidepresive triciclice sau neuroleptice poate duce la amplificarea efectului antihipertensiv și poate induce hipotensiune arterială.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI)

Utilizarea de ARAII nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea de ARAII este contraindicată în timpul trimestrelor doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen după expunerea la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul cu ARAII, pot exista riscuri asemănătoare și în cazul acestei clase de medicamente. Cu excepția cazului în care terapia cu ARAII este considerată esențială, pacientele care plănuiesc să rămână gravide trebuie să fie trecute pe alte tratamente antihipertensive, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un alt tratament alternativ.

Expunerea la ARAII în timpul trimestrelor doi și trei de sarcină este cunoscută că induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la ARAII a survenit în cel de-al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au luat ARAII trebuie monitorizați atent pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazidă

Există experiență limitată cu hidroclorotiazida în timpul sarcinii, în special în primul trimestru. Studiile la animale nu sunt suficiente.

Hidroclorotiazida traversează placentă. Pe baza mecanismului de acțiune farmacologic al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul trimestrelor doi și trei de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară și poate provoca efecte fetale și neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrele electrolitice și trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie administrată în edem gestațional, hipertensiune arterială gestațională sau preeclampsie din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și hipoperfuziei placentare, fără un efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată în hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide, exceptând cazurile rare când nu se poate utiliza alt tratament.

Alăptare

Antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI)

Întrucât nu sunt disponibile informații privind utilizarea Atacand Plus în timpul alăptării, Atacand Plus nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui prematur.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantități mici. Tiazidicele în doze mari determinând diureză intensă, pot inhiba producerea de lapte. Utilizarea de Atacand Plus în timpul alăptării nu este recomandată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În cazul conducerii vehiculelor și folosirii utilajelor, trebuie ținut cont că în timpul tratamentului cu Atacand Plus pot apărea ocazional amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

În studii clinice controlate cu candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii. Întreruperile tratamentului ca urmare a evenimentelor adverse au fost similare în cazul candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă (2,3-3,3%) și placebo (2,7-4,3%).

În studiile clinice cu candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă, reacțiile adverse au fost limitate la cele raportate anterior în cazul candesartanului cilexetil și/sau hidroclorotiazidei.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse ale candesartanului cilexetil din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață. Într-o analiză cu date colectate din studiile clinice cu pacienți cu hipertensiune arterială, reacțiile adverse cu candesartan cilexetil au fost definite pe baza incidenței evenimentelor adverse cu candesartan cilexetil cu cel puțin 1% mai mare decât incidența în cazul placebo.

Frecvențele utilizate în tabelele de la pct. 4.8 sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție respiratorie
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperkaliemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli/vertij, cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Grețură
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creșterea a valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Afectare renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții predispuși (vezi pct. 4.4)

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse în cazul monoterapiei cu hidroclorotiazidă, de regulă în cazul dozelor de 25 mg sau mai mari.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Leucopenie, neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică, deprimare medulară, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperglicemie, hiperuricemie, dezechilibre electrolitice (inclusiv hiponatremie și hipokaliemie)
Tulburări psihice	Rare	Tulburări ale somnului, depresie, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Stare confuzională, vertij
	Rare	Paraestezie
Tulburări oculare	Rare	Vedere încetșoșată tranzitorie
Tulburări cardiace	Rare	Aritmii cardiace
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică
	Rare	Angeită necrozantă (vasculită, vasculită cutanată)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Deprimare respiratorie (inclusiv pneumonită și edem pulmonar)
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Anorexie, pierdere a apetitului alimentar, iritație gastrică, diaree, constipație
	Rare	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Rare	Icter (icter colestatic intrahepatic)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, urticarie, reacții de fotosensibilitate
	Rare	Necroliză epidermică toxică, reacții de tip lupus eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Spasm muscular
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Glicozurie
	Rare	Disfuncție renală și nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Slăbiciune
	Rare	Febră
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
	Rare	Creșteri ale ureei și creatininei serice

4.9 Supradozaj

Simptome

Pe baza considerațiilor farmacologice, manifestarea principală a unui supradozaj cu candesartan cilexetil este probabil să fie hipotensiunea arterială simptomatică și amețeala. În raportările de cazuri individuale de supradozaj (de până la 672 mg de candesartan cilexetil), recuperarea pacientului a decurs fără evenimente.

Principala manifestare a unui supradozaj cu hidroclorotiazidă este pierderea acută de lichide și electroliți. Pot fi observate, de asemenea, simptome, cum sunt amețeala, hipotensiunea arterială, setea, tahicardia, aritmiile ventriculare, sedarea/afectarea conștienței și crampele musculare.

Management

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Atacand Plus. Cu toate acestea, în caz de supradozaj, sunt sugerate următoarele măsuri. Când este indicată, poate fi luată în considerare inducerea emezei sau lavajul gastric. Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică, trebuie instituit tratamentul simptomatic și trebuie monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie pus în clinostatism cu picioarele ridicate. Dacă acest lucru nu este suficient, volumul plasmatic trebuie crescut prin perfuzie de soluție salină izotonă. Trebuie verificat echilibru electrolitic și acido-bazic seric și, la nevoie, corectat. Medicamentele simpatomimetice pot fi administrate dacă măsurile mai sus menționate nu sunt suficiente.

Candesartanul nu poate fi eliminat prin hemodializă. Nu se știe în ce măsură se elimină prin hemodializă hidroclorotiazida.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști de angiotensină II + diuretice, codul ATC: C09DA06.

Angiotensina II este hormonul vasoactiv principal al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol în fiziopatologia hipertensiunii arteriale și a altor afecțiuni cardiovasculare. Are, de asemenea, rol în patogeneza hipertrofiei de organ și a leziunilor de organ țintă. Efectele fiziologice majore ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea aldosteronului, reglarea echilibrului hidro-electrolitic și stimularea creșterii celulare sunt mediate prin receptorul de tip 1 (AT₁).

Candesartanul cilexetil este un promedicament care este convertit rapid în medicamentul activ, candesartan, prin hidroliză esterică în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Candesartanul este un ARAII, selectiv pentru receptorii AT₁, care se leagă strâns și se disociază lent de receptor. Nu are activitate agonistă.

Candesartanul nu influențează ECA sau alte sisteme enzimatiche asociate, de regulă, cu utilizarea inhibitorilor ECA. Deoarece nu există niciun efect asupra degradării kininelor sau asupra metabolizării altor substanțe, cum este substanța P, ARAII este improbabil să se asocieze cu tuse. În studiile clinice controlate, care compară candesartanul cilexetil cu inhibitorii ECA, incidența tusei a fost mai mică la pacienții tratați cu candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă și nu blochează alți receptori hormonalni sau alte canale ionice cunoscute ca fiind importante pentru reglarea cardiovasculară. Antagonizarea receptorilor AT₁ duce la creșteri legate de doză ale concentrației plasmatice de renină, a concentrațiilor de angiotensină I și angiotensină II și la scăderea concentrației plasmatice de aldosteron.

Efectele candesartanului cilexetil 8-16 mg (doza medie 12 mg) o dată pe zi asupra morbidității și mortalității cardiovasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat cu 4937 de pacienți vârstnici (cu vârsta între 70 și 89 de ani, 21% cu vârsta peste 80 de ani) cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată urmăriți o perioadă medie de 3,7 ani (Studiul referitor la funcția cognitivă și prognostic la vârstnici). Pacienții cărora li s-a administrat candesartan sau placebo împreună cu alt tratament antihipertensiv, în funcție de necesități. Hipertensiunea arterială a scăzut de la 166/90 la 145/80 mmHg în lotul cu candesartan și de la 167/90 la 149/82 în lotul de control. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final de evaluare principal, evenimentele cardiovasculare majore (mortalitatea cardiovasculară, accidentul vascular cerebral neletal și infarctul miocardic neletal). Au existat 26,7 evenimente per 1000 de pacienți-ani în lotul cu candesartan, comparativ cu 30,0 evenimente per 1000 de pacienți-ani în lotul de control (risc relativ 0,89, IÎ 95% 0,75 – 1,06, p = 0,19).

Hidroclorotiazida inhibă reabsorbția activă a sodiului, în principal, la nivelul tubilor renali distali și promovează excreția sodiului, clorului și apei. Excreția renală de potasiu și magneziu crește dependent de doză, în timp ce calciul este reabsorbit într-o mai mare măsură. Hidroclorotiazida determină scăderea volumului plasmatic și a lichidului extracelular și reduce debitul cardiac și tensiunea arterială. În timpul tratamentului de lungă durată, reducerea rezistenței periferice contribuie la reducerea tensiunii arteriale.

Studiile clinice mari au dovedit că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

Candesartanul și hidroclorotiazida au efecte antihipertensive aditive.

La pacienții cu hipertensiune arterială, Atacand Plus duce la reduceri dependente de doză și de lungă durată ale tensiunii arteriale, fără creștere reflexă a frecvenței cardiace. Nu există niciun indiciu de hipotensiune arterială de primă doză gravă sau exagerată sau de efect de rebound după întreruperea tratamentului. După administrarea unei doze unice de Atacand Plus, debutul efectului antihipertensiv apare, de regulă, în decurs de 2 ore. În cazul continuării tratamentului, majoritatea reducerii tensiunii arteriale se obține în patru săptămâni și este susținută în timpul tratamentului de lungă durată. Atacand Plus, o dată pe zi, oferă o reducere eficientă și lină a tensiunii arteriale pe 24 de ore, cu diferențe mici între efectul minim și maxim în timpul intervalului dintre două administrări. Într-un studiu randomizat dublu orb, Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, o dată pe zi, a

redus semnificativ mai mult tensiunea arterială și a controlat semnificativ mai mulți pacienți, față de combinația losartan/hidroclorotiazidă 50 mg/12,5 mg, o dată pe zi.

În studii randomizate, dublu orb, incidența evenimentelor adverse, în special a tusei, a fost mai mică în timpul tratamentului cu Atacand Plus, comparativ cu tratamentul cu combinații dintre inhibitorii ECA și hidroclorotiazidă.

În două studii clinice (randomizate, dublu orb, controlate placebo, pe grupe paralele) incluzând 275, respectiv 1524 de pacienți randomizați, combinațiile dintre candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă 32 mg/12,5 mg și 32 mg/25 mg, a dus la reduceri ale tensiunii arteriale de 22/15 mmHg, respectiv 21/14 mmHg și au fost semnificativ mai eficiente decât monocomponentele respective.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, pe grupe paralele incluzând 1975 de pacienți randomizați necontrolați optim cu 32 mg de candesartan cilexetil, o dată pe zi, adăugarea de 12,5 mg sau 25 mg de hidroclorotiazidă a dus la scăderi suplimentare ale tensiunii arteriale. Combinația candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă 32 mg/25 mg a fost semnificativ mai eficientă decât combinația 32 mg/12,5 mg și reducerile medii globale ale tensiunii arteriale au fost 16/10 mmHg, respectiv 13/9 mmHg.

Candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă este similar ca eficacitate la pacienți indiferent de vârstă și sex.

Până în prezent nu există date privind utilizarea de candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă la pacienții cu boală renală/nefropatie, reducere a funcției ventriculului stâng/insuficiență cardiacă congestivă și după infarct miocardic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea concomitentă de candesartan cilexetil și hidroclorotiazidă nu are niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii celor două medicamente.

Absorbție și distribuție

Candesartan cilexetil

După administrare pe cale orală, candesartanul cilexetil este convertit în substanța activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după o soluție orală de candesartan cilexetil. Biodisponibilitatea relativă a formei de condiționare comprimat a candesartanului cilexetil comparativ cu aceeași soluție orală este de aproximativ 34% cu variabilitate foarte mică. Valoarea medie a concentrației serice maxime (C_{max}) este atinsă după 3-4 ore de la ingestie. Concentrațiile serice de candesartan cresc liniar cu creșterea dozelor în intervalul dozelor terapeutice. Nu s-au observat diferențe legate de sex ale farmacocineticii candesartanului. Aria de sub curba concentrației serice în funcție de timp (ASC) de candesartan nu este influențată semnificativ de către alimente.

Candesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (peste 99%). Volumul aparent de distribuție al candesartanului este 0,1 l/kg.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este absorbită rapid din tractul de gastro-intestinal cu o biodisponibilitate absolută de aproximativ 70%. Ingestia concomitentă de alimente crește absorbția cu aproximativ 15%. Biodisponibilitatea poate scădea la pacienții cu insuficiență cardiacă și edem accentuate.

Legarea de proteinele plasmatică a hidroclorotiazidei este de aproximativ 60%. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 0,8 l/kg.

Metabolizare și eliminare

Candesartan cilexetil

Candesartanul este eliminat, în principal, pe cale urinară și biliară și doar într-o mică măsură este eliminat prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile de interacțiune disponibile indică că nu există niciun efect asupra CYP2C9 și CYP3A4. Pe baza datelor *in vitro*, nu sunt de așteptat interacțiuni *in vivo* cu medicamentele a căror metabolizare este dependentă de izoenzimele CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4 ale citocromului P450. Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu apare acumulare după administrarea de doze repetate. Timpul de înjumătățire plasmatică al candesartanului rămâne

nemodificat (aproximativ 9 ore) după administrarea de candesartan cilexetil în combinație cu hidroclorotiazida. Comparativ cu monoterapia, nu s-a observat acumulare suplimentară de candesartan după administrarea de doze repetate a combinației.

Clearance-ul plasmatic total de candesartan este de aproximativ 0,37 ml/min/kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,19 ml/min/kg. Eliminarea renală de candesartan se face atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. După o doză orală de candesartan cilexetil marcat cu ¹⁴C, aproximativ 26% din doză se excretă în urină sub formă de candesartan și 7% sub formă de metabolit inactiv, în vreme ce aproximativ 56% din doză este recuperată din fecale sub formă de candesartan și 10% sub formă de metabolit inactiv.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida nu este metabolizată și se excretă aproape complet ca medicament nemodificat, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Timpul de înjumătățire plasmatică $t_{1/2}$ al hidroclorotiazidei este de aproximativ 8 ore. Aproximativ 70% dintr-o doză orală este eliminată pe cale urinară în decurs de 48 de ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al hidroclorotiazidei rămâne nemodificat (aproximativ 8 ore) după administrarea de hidroclorotiazidă în combinație cu candesartan cilexetil. Comparativ cu monoterapia, nu s-a observat acumulare suplimentară de hidroclorotiazidă după administrarea de doze repetate a combinației.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Candesartan cilexetil

La subiecții vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani), C_{max} și ASC de candesartan sunt crescute cu aproximativ 50%, respectiv 80%, comparativ cu subiecții tineri. Cu toate acestea, răspunsul tensiunii arteriale și incidența evenimentelor adverse sunt similare după o anumită doză de Atacand Plus la pacienții tineri și vârstnici (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, C_{max} și ASC de candesartan au crescut în timpul administrării de doze repetate cu aproximativ 50%, respectiv 70%, dar timpul de înjumătățire plasmatică $t_{1/2}$ nu s-a modificat comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%. Timpul de înjumătățire plasmatică $t_{1/2}$ al candesartanului a fost aproximativ dublu la pacienții cu insuficiență renală severă. Farmacocinetica la pacienții care efectuează hemodializă a fost similară cu cea de la pacienții cu insuficiență renală severă.

În două studii, care au inclus atât pacienți cu insuficiență hepatică ușoară cât și moderată, a existat o creștere a valorii medii a ASC de candesartan cu aproximativ 20% într-unul dintre studii și cu 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Hidroclorotiazidă

Timpul de înjumătățire plasmatică $t_{1/2}$ al hidroclorotiazidei este prelungit la pacienții cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au înregistrat noi dovezi calitative de toxicitate în cazul combinației, comparativ cu cele observate în cazul fiecărei componente. În studiile de siguranță preclinică, candesartanul în sine are în doze mari efecte asupra rinichilor și asupra parametrilor eritrocitari la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Candesartanul a provocat o scădere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (cum sunt regenerarea, dilatarea și bazofilia tubulilor; creșterile concentrațiilor plasmatică de uree și creatinină) au fost induse de candesartan și pot fi secundare efectului hipotensiv, ducând la alterări ale perfuziei renale. Adăugarea de hidroclorotiazidă potențează nefrotoxicitatea candesartanului. În plus, candesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. Aceste modificări au fost considerate ca fiind provocate de acțiunea farmacologică a candesartanului și având semnificație clinică redusă.

În cazul candesartanului a fost observată fetotoxicitate în stadiile tardive ale sarcinii. Adăugarea de hidroclorotiazidă nu a influențat semnificativ rezultatul studiilor asupra dezvoltării fetale la șobolani, șoareci sau iepuri (vezi pct. 4.6).

Candesartanul și hidroclorotiazida prezintă ambele activitate genotoxică la concentrații/doze foarte mari. Date din studiile *in vitro* și *in vivo* de genotoxicitate indică faptul că candesartanul și hidroclorotiazida este puțin probabil să aibă activitate mutagenă sau clastogenă în condițiile utilizării clinice.

Nu există vreo dovadă că vreunul dintre compuși este carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE PENTRU BLISTER/CUTIE PENTRU FLACON/ETICHETĂ PENTRU FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 16 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 32 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 32 mg/25 mg comprimate

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**Folie neperforată, folie perforată****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 16 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 32 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 32 mg/25 mg comprimate

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

Folie neperforată de tip calendar (7, 14, 28, 56 și 98 de comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg/12.5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 16 mg/12.5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 32 mg/12.5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 32 mg/25 mg comprimate

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 16 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 32 mg/12,5 mg comprimate
Atacand Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 32 mg/25 mg comprimate

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
candesartan cilexetil/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Atacand Plus și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Atacand Plus
3. Cum să luați Atacand Plus
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Atacand Plus
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ATACAND PLUS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Denumirea medicamentului dumneavoastră este Atacand Plus. Este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială) la pacienții adulți. Conține două substanțe active: candesartan cilexetil și hidroclorotiazidă. Acestea acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale.

- Candesartan cilexetil face parte dintr-o grupă de medicamente denumită antagoniști ai receptorului de angiotensină II. Face ca vasele dumneavoastră să se relaxeze și să se dilate. Acest lucru vă ajută la scăderea tensiunii arteriale.
- Hidroclorotiazida face parte dintr-o grupă de medicamente denumită diuretice (comprimate pentru eliminarea apei). Vă ajută să eliminați apa și sărurile, cum este sodiul, din organism în urină. Acest lucru vă ajută la scăderea tensiunii arteriale.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie Atacand Plus, dacă tensiunea dumneavoastră arterială nu a fost controlată corespunzător de candesartan cilexetil sau de hidroclorotiazidă administrate singure.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ATACAND PLUS

Nu luați Atacand Plus dacă:

- sunteți alergic (hipersensibil) la candesartan cilexetil sau la hidroclorotiazidă sau la oricare dintre celelalte componente ale Atacand Plus (vezi pct. 6).
- sunteți alergic la medicamente sulfonamide. Dacă nu sunteți sigur dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, vă rugăm să îl întrebați pe medicul dumneavoastră.
- sunteți gravidă de mai mult de 3 luni (de asemenea, este mai bine de evitat Atacand Plus și în stadiile inițiale ale sarcinii – vezi pct. privind sarcina).
- aveți probleme severe la nivelul rinichilor.
- aveți o boală severă la nivelul ficatului sau obstrucție biliară (o problemă cu drenajul bilei din vezicula biliară)
- aveți constant concentrații sanguine mici de potasiu.
- aveți constant concentrații sanguine mari de calciu.
- ați avut vreodată gută.

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Atacand Plus.

Aveți grijă deosebită când utilizați Atacand Plus

Înainte să luați sau în timp ce luați Atacand Plus, spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți diabet zaharat.
- aveți probleme la nivelul inimii, ficatului sau rinichilor.
- ați avut recent un transplant renal.
- vărsați sau ați prezentat recent vărsături severe sau aveți diaree.
- aveți o boală a glandelor suprarenale denumită sindromul Conn (denumit, de asemenea, hiperaldosteronism primar)
- ați avut vreodată o boală denumită lupus eritematos sistemic (LES)
- aveți tensiune arterială mică
- ați avut vreodată accident vascular cerebral
- ați avut vreodată alergie sau astm bronșic
- trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă considerați că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Atacand Plus nu este recomandat în stadiile inițiale ale sarcinii și nu trebuie luat, dacă sarcina este mai mare de 3 luni deoarece poate provoca leziuni grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu (vezi pct. privind sarcina).

Medicul dumneavoastră poate dori să vă vadă mai des sau să efectueze anumite analize dacă aveți vreuna dintre aceste afecțiuni.

Dacă urmează să faceți o operație, spuneți medicului dumneavoastră sau stomatologului că luați Atacand Plus. Aceasta deoarece Atacand Plus când este luat concomitent cu anumite anestezice, poate provoca o scădere a tensiunii arteriale.

Atacand Plus poate provoca creșterea sensibilității pielii la soare.

Utilizarea la copii și adolescenți

Nu există experiență privind utilizarea Atacand Plus la copii și adolescenți (sub vârsta sub 18 ani). Prin urmare, Atacand Plus nu trebuie administrat la copii și adolescenți.

Folosirea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Atacand Plus poate afecta modul în care acționează unele medicamente, iar unele medicamente pot avea efect asupra Atacand Plus. Dacă utilizați anumite medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să vă facă analize de sânge periodic.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:

- Alte medicamente care vă ajută la scăderea tensiunii arteriale, inclusiv beta-blocante, diazoxidă și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), cum este enalaprilul, captoprilul, lisinoprilul sau ramiprilul.
- Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum este ibuprofenul, naproxenul, diclofenacul, celecoxibul sau etoricoxibul (medicamente pentru ameliorarea durerii și inflamației).
- Acid acetilsalicilic (dacă luați mai mult de 3 g în fiecare zi) (medicament pentru ameliorarea durerii și inflamației).
- Suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu (medicamente care cresc cantitatea de potasiu din sângele dumneavoastră).
- Calciu sau suplimente de vitamina D.
- Medicamente pentru scăderea colesterolului, cum este colestipolul sau colestiramina.
- Medicamente pentru diabet zaharat (comprimate sau insulină).
- Medicamente pentru controlul bătailor inimii (medicamente antiaritmice), cum sunt digoxina și beta-blocantele.
- Medicamente care pot fi afectate de concentrațiile sanguine de potasiu, cum sunt unele medicamente antipsihotice.
- Heparina (un medicament pentru subțierea sângelui).
- Comprimate pentru eliminarea apei (diuretice).
- Laxative.
- Penicilină (un antibiotic).
- Amfotericină (pentru tratamentul infecțiilor fungice).
- Litiu (un medicament pentru probleme de sănătate mintală).
- Steroizi, cum este prednisolonul.
- Hormon pituitar (ACTH).

- Medicamente pentru tratamentul cancerului.
- Amantadina (pentru tratamentul bolii Parkinson sau pentru infecțiile grave provocate de virusuri).
- Barbiturice (un tip de sedativ utilizat, de asemenea, pentru tratamentul epilepsiei).
- Carbenoxolonă (pentru tratamentul bolii esofagiene sau ulcerelor orale).
- Medicamente anticolinergice, cum sunt atropina și biperidenul.
- Ciclosporina, un medicament utilizat pentru transplantul de organ pentru evitarea rejektului de organ.
- Alte medicamente care pot duce la amplificarea efectului antihipertensiv, cum sunt baclofenul (un medicament pentru ameliorarea spasticității), amifostina (utilizată în tratamentul cancerului) și anumite medicamente antipsihotice.

Folosirea Atacand Plus împreună cu alimente și băuturi (în special, cu alcool etilic)

- Puteți să luați Atacand Plus cu sau fără alimente.
- Când vi se prescrie Atacand Plus, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să beți alcool etilic. Alcoolul etilic vă poate face să vă simțiți amețit sau leșinat.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau că ați putea rămâne) gravidă. În mod normal, medicul dumneavoastră vă va sfătui să întrerupeți administrarea de Atacand Plus înainte de a rămâne gravidă sau cât mai curând după ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați alt medicament în loc de Atacand Plus. Atacand Plus nu este recomandat în stadiile inițiale ale sarcinii și nu trebuie luat când sarcina este mai mare de 3 luni, deoarece poate provoca leziuni grave copilului dumneavoastră, dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptare

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau urmează să începeți să alăptați. Atacand Plus nu este recomandat mamelor care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special dacă copilul dumneavoastră este non-născut sau prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane se pot simți oboseite sau amețite când iau Atacand Plus. Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Atacand Plus

Atacand Plus conține lactoză care este un tip de zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI ATACAND PLUS

Luăți întotdeauna Atacand Plus exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Este important să continuați să luați Atacand Plus în fiecare zi.

Doza uzuală de Atacand Plus este de un comprimat, o dată pe zi.

Înghițiți comprimatul cu un pahar cu apă.

Încercați să luați comprimatul, în fiecare zi, la aceeași oră. Acest lucru vă va ajuta să vă amintiți să îl luați.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Atacand Plus

Dacă luați mai mult Atacand Plus decât v-a prescris medicul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Dacă uitați să luați Atacand Plus

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Pur și simplu luați următoarea doză, în mod normal.

Dacă încetați să luați Atacand Plus

Dacă încetați să luați Atacand Plus, tensiunea arterială vă poate crește din nou. Prin urmare, nu opriți tratamentul cu Atacand Plus înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Atacand Plus poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Este important să știți care pot fi aceste reacții adverse. Unele dintre aceste reacții adverse ale Atacand Plus sunt provocate de candesartan cilexetil, iar altele sunt provocate de hidroclorotiazidă.

Întrerupeți administrarea Atacand Plus și solicitați ajutor medical imediat dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții alergice:

- dificultăți în respirație, cu sau fără umflarea feței, buzelor, limbii și/sau gâtului.
- umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, care vă poate provoca dificultăți la înghițire.
- mâncărime severă a pielii (cu apariția unor umfături).

Atacand Plus poate provoca o scădere a numărului de celule albe. Rezistența dumneavoastră la infecții poate fi scăzută și puteți observa oboseală, infecție sau febră. Dacă se întâmplă acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate efectua ocazional analize de sânge pentru a verifica dacă Atacand Plus a avut vreun efect asupra sângelui dumneavoastră (agranulocitoză).

Alte reacții adverse posibile includ:

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

- Modificări ale rezultatelor analizelor de sânge:
 - O cantitate redusă de sodiu în sângele dumneavoastră. Dacă această situație este severă, puteți observa slăbiciune, lipsă de energie sau crampe musculare.
 - O cantitate crescută de potasiu în sângele dumneavoastră, în special dacă aveți deja probleme renale sau insuficiență cardiacă. Dacă această situație este severă, puteți observa oboseală, slăbiciune, ritm neregulat al inimii sau înțepături și amorțeli.
 - O cantitate crescută de colesterol, zahăr sau acid uric în sângele dumneavoastră.
- Zahăr în urina dumneavoastră.
- Senzație de amețeață/senzație de învârtire sau de slăbiciune.
- Durere de cap.
- Infecție respiratorie.

Mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 utilizator din 100)

- Tensiune arterială mică. Aceasta vă poate face să vă simțiți leșinat sau amețit.
- Pierdere a poftei de mâncare, diaree, constipație, iritație la nivelul stomacului.
- Erupecii trecătoare pe piele, umflături la nivelul pielii (urticarie), erupție provocată de sensibilitatea la lumina solară.

Rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 1000)

- Icter (îngălbenire a pielii sau a albului ochilor). Dacă vi se întâmplă acest lucru, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Efecte asupra modului în care funcționează rinichii dumneavoastră, în special dacă aveți probleme la nivelul rinichilor sau insuficiență cardiacă.
- Tulburări de somn, depresie, agitație.
- Senzație de furnicături sau înțepături la nivelul brațelor sau picioarelor dumneavoastră.
- Vedere încețoșată pentru o scurtă perioadă de timp.
- Bătăi anormale ale inimii.
- Dificultăți în respirație (inclusiv inflamație pulmonară și lichid la nivelul plămânilor).
- Temperatură mare (febră).
- Inflamația pancreasului. Aceasta provoacă durere moderată până la severă la nivelul stomacului.
- Crampe musculare.
- Leziuni ale vaselor de sânge care provoacă puncte roșii sau vineții pe piele.
- O reducere a numărului dumneavoastră de celule albe sau roșii sau de plachete din sânge. Puteți observa oboseală, infecție, febră sau învinețire ușoară.
- O erupție severă pe piele, care apare rapid, cu vezicule și descumare a pielii și o posibilă apariție de vezicule în interiorul gurii.
- Agravare a unor reacții asemănătoare lupusului eritematos existent sau apariția unor reacții neobișnuite pe piele.

Foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)

- Umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului.

- Mâncărime.
- Durere de spate, durere la nivelul articulațiilor și mușchilor.
- Modificări ale modului în care funcționează ficatul dumneavoastră, incluzând inflamația ficatului (hepatită). Puteți observa oboseală, îngălbenire a pielii și a albului ochilor și simptome asemănătoare gripei.
- Tuse
- Greață.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ATACAND PLUS

[A se completa la nivel național]

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu utilizați Atacand Plus după data de expirare înscrisă pe cutie, blister sau flacon. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Atacand Plus

[A se completa la nivel național]

Cum arată Atacand Plus și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Numele și adresa fabricantului}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

Nume	Stat Membru
Atacand Plus	Austria, Belgia, Cipru, Republica Cehă, Estonia, Germania, Grecia, Finlanda, Ungaria, Islanda, Irlanda, Luxemburg, Olanda, Norvegia, Republica Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia
Hytacand	Franța, Portugalia
Atacand Zid	Danemarca
Ratacand Plus	Italia

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]