

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АКРУКС плюс 8 mg/12,5 mg таблетки
ACRUX plus 8 mg/12.5 mg tablets

АКРУКС плюс 16 mg/12,5 mg таблетки
ACRUX plus 16 mg/12.5 mg tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код Рев. №	20100532/33
Разрешение №	15205-6 11.10.2011
Оформление №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (*candesartan cilexetil*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества:

91,1 mg лактоза монохидрат/таблетка.

182,1 mg лактоза монохидрат/таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

АКРУКС плюс 8 mg/12,5 mg таблетки са бели, елипсовидни, двойно изпъкнали таблетки с означение **СН** и **08** от едната страна и с делителна черта от двете страни.

Делителната черта е само за улеснение при счупване на таблетката за по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

АКРУКС плюс 16 mg/12,5 mg таблетки са бели, елипсовидни, двойно изпъкнали таблетки с означение **СН** и **16** от едната страна и с делителна черта от двете страни.

Делителната черта е само за улеснение при счупване на таблетката за по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

АКРУКС плюс е показан да лечение на:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, при които не се постига оптимален контрол на кръвното налягане чрез монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза за АКРУКС плюс е една таблетка веднъж дневно.

Препоръчва се титриране на дозата на отделните компоненти (кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид). Когато това е подходящо от клинична гледна точка, може да се има предвид

директно преминаване от монотерапия към лечение с АКРУКС плюс. При преминаване от монотерапия с хидрохлоротиазид се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил. АКРУКС плюс може да се прилага при пациенти, при които не се постига оптимален контрол на кръвното налягане чрез монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид, или с АКРУКС плюс в по-ниска доза.

Най-значителен антихипертензивен ефект обикновено се постига в рамките на 4 седмици след започване на лечението.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с интраваскуларна хиповолемия

Препоръчва се титриране на дозата на кандесартан цилексетил при пациенти с риск от хипотония, например пациенти с възможна хиповолемия (при такива пациенти може да се назначи начална доза на кандесартан цилексетил от 4 mg).

Пациенти с бъбречно увреждане

В тази популация бримковите диуретици се предпочитат пред тиазидните. При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил (креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ телесна повърхност (ТП)), преди да се започне лечение с АКРУКС плюс (при тези пациенти препоръчителната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg).

АКРУКС плюс е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ТП) (вж. точка 4.3).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил преди започване на лечение с АКРУКС плюс (препоръчителната начална доза кандесартан цилексетил при тези пациенти е 4 mg).

АКРУКС плюс е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на АКРУКС плюс при деца на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

АКРУКС плюс може да се приема преди и след хранене.

Бионаличността на кандесартан не се влияе от храната.

Няма клинично значимо взаимодействие между хидрохлоротиазид и храната.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към някое от активните вещества или някое от помощните вещества, или към сулфонамидни производни. Хидрохлоротиазид е активно вещество, производно на сулфонамидите.

Втори и трети триместър на бременността (виж точки 4.4 и 4.6).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ТП).

Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.

Рефрактерна хипокалиемия и хиперкалциемия.
Подагра.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане/бъбречна трансплантация

В тази популация се предпочитат бримковите диуретици пред тиазидните. Ако АКРУКС плюс се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодичен контрол на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина.

Няма опит относно приложението на кандесартан/хидрохлоротиазид при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Стеноза на бъбречната артерия

Лекарствените продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително ангиотензин II рецепторните антагонисти (АПРА), може да повишат нивата на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при единствен функциониращ бъбрек.

Намаляване на вътресъдовия обем

При пациенти с интраваскуларна хиповолемия и/или понижено ниво на натрий, може да се наблюдава симптоматична хипотония както е описано за други средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система. По тази причина употребата на АКРУКС плюс не се препоръчва, докато не се овладее това състояние.

Анестезия и хирургично лечение

По време на анестезия и хирургично лечение при пациенти на терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА), може да се появи хипотония поради блокиране на ренин-ангиотензиновата система. Много рядко хипотонията може да бъде толкова тежка, че да наложи прилагане на интравенозни разтвори и/или вазопресори.

Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като в такива случаи дори малки промени в баланса на течностите и електролитите може да доведат до чернодробна кома. Няма клиничен опит с АКРУКС плюс при пациенти с чернодробно увреждане.

Стеноза на аортна и митрална клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

Както и с други вазодилататори, при пациенти с хемодинамична стеноза на аортна или митрална клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия се препоръчва повишено внимание.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не отговарят на терапия с антихипертензивни средства, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Затова употребата на АКРУКС плюс не се препоръчва в тази популация.

Електролитен дисбаланс

Серумните електролити трябва да се определят на подходящи интервали от време.

Тиазидите, включително хидрохлортиазид може да доведат до водно-електролитен дисбаланс (хиперкалциемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия и хипохлоремична алкалоза).

Тиазидните диуретици е възможно да намалят уринната екскреция на калций и това може временно да доведе до леко повишени нива на серумния калций. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде прекратен преди изследване на функцията на паратиреоидната жлеза.

Хидрохлортиазид предизвиква дозозависимо увеличение на уринната екскреция на калий, което може да доведе до хипокалиемия. Този ефект на хидрохлортиазид изглежда по-слабо изразен при прием в комбинация с кандесартан цилексил. Рискът от хипокалиемия може да се увеличи при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти подложени на форсирана диуреза, при пациенти с недостатъчен прием на електролити и при пациенти на съпътстващо лечение с кортикостероиди или адренокортикотропен хормон (АКТХ).

Лечението с кандесартан цилексетил може да предизвика развитие на хиперкалиемия, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност и/или бъбречно увреждане. Едновременното приложение на АКРУКС плюс с калий-съхраняващи диуретици, калиеви препарати или заместители на готварската сол, както и с други лекарствени продукти, които биха могли да повишат серумната концентрация на калий (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване нивото на калий в серума. При необходимост серумната концентрация на калий трябва да се контролира.

Тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазидни диуретици може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително инсулин. По време на лечение с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет. Повишените нива на холестерол и триглицериди се асоциира с лечението с тиазидни диуретици. При дозите, които се съдържат в АКРУКС плюс са наблюдавани само минимални ефекти. Тиазидните диуретици повишават концентрациите на пикочна киселина в серума и може да провокират развитието на подагра при пациенти с предразположеност.

Фоточувствителност

Има съобщения за реакции на фоточувствителност по време на лечение с тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако се развие реакция на фоточувствителност се препоръчва прекратяване на лечението. Ако възобновяване на лечението е крайно необходимо, се препоръчва кожните зони изложени на слънчеви лъчи или на изкуствена UV-A радиация да са защитени

Общи предупреждения

При пациенти, чиито сърдечен тон и бъбречна функция зависят главно от работата на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти повлияващи тази система, включително АПРА е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Както и при останалите антихипертензивни продукти прилагани на пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест, е възможно да се наблюдава рязко понижение на кръвното налягане, което да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлортиазид може да възникнат при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза.

Обостряне или активиране на системен лупус еритематодес е докладвано по време на лечение с тиазидни диуретици.

Антихипертензивният ефект на АКРУКС плюс може да се потенцира от други антихипертензивни средства.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза като помощно вещество и пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АПРА. Освен ако продължаване на лечението с АПРА не се счита за крайно необходимо, пациентките планиращи бременност трябва да

преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде прекратено незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Изследваните в клинични фармакокинетични проучвания вещества включват варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид и нифедипин. В тези проучвания не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Може да се очаква хипокалиемичният ефект на хидрохлортиазид да се потенцира от други лекарствени продукти, които може да доведат до понижаване на нивото на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолол, пеницилин G натрий, производни на салицилова киселина, стероиди, АСТН).

Едновременната употреба на АКРУКС плюс с калий-съхраняващи диуретици, калиеви препарати или заместители на солта или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калий (напр. хепарин натрий) може да доведе до повишаване нивото на серумния калий. При необходимост серумната концентрация на калий трябва да се контролира (вж. точка 4.4).

Индуцираните от диуретици хипокалиемия и хипомагниземия са предпоставка за потенциални кардиотоксични ефекти при прием на дигиталисови гликозиди и антиаритмични средства. Препоръчва се периодичен контрол на серумния калий когато АКРУКС плюс се прилага с такива лекарствени продукти, както и със следните лекарствени продукти, които може да предизвикат *torsades de pointes*:

- Антиаритмични продукти от клас Ia (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Антиаритмични продукти от клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин i.v.)

Обратимо покачване на концентрациите и токсичността на литий е докладвано при едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) или хидрохлортиазид. Подобен ефект може да се наблюдава и при едновременна употреба с АПРА. Приложението на кандесартан и хидрохлортиазид с литиеви продукти не се препоръчва. Ако приложението на тази комбинация се окаже необходимо, се препоръчва внимателен контрол на серумната концентрация на литий.

Комбинираната терапия с АПРА и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3g/ден) и неселективни НСПВС), може да отслаби антихипертензивния ефект.

Както при АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на АПРА и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност за поява на остра бъбречна недостатъчност и повишаване нивото на серумния калий, особено при пациенти с предварително нарушена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат подходящо хидратирани и трябва да се има предвид контролирането на бъбречната функция след започване на съпътстваща терапия, както и периодично след това. Диуретичният, натриуретичният и антихипертензивният ефекти на хидрохлортиазид намаляват при употреба на НСПВС.

Абсорбцията на хидрохлортиазид се потиска от коlestипол или холестирамин.

Ефектът на недеполяризиращите мускулни релаксанти (например тубокурарин) може да бъде усилен от хидрохлортиазид.

Тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций в резултат на намалена екскреция. Ако е необходимо да се предпише хранителна добавка, съдържаща калций или витамин Д, нивата на калций трябва да се контролират и съответно е необходимо корекция на дозата..

Хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде усилен при употреба на тиазиди.

Антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез намаляване на стомашно-чревния мотилитет и забавяне на изпразването на стомаха.

Възможно е тиазидните диуретици да повишат риска за развитие на нежелани реакции при прием на амантадин.

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарства (напр. циклофосамид, метотрексат) и да усилят техния миелосупресивен ефект.

Ортостатичната хипотония може да се влоши при едновременен прием на алкохол, барбитурати или анестетици.

Лечението с тиазидни диуретици може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително инсулин. Метформин трябва да се прилага с повишено внимание поради риск от развитие на лактоацидоза, индуцирана от евентуална бъбречна недостатъчност свързана с приема на хидрохлортиазид.

Хидрохлортиазид може да доведе до понижен артериален отговор към вазопресорните амини (напр. адреналин), но не до степен, че да се изключи хипертензивен ефект.

Хидрохлортиазид може да увеличи риска от остра бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йодсъдържащи контрастни вещества.

Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от развитие на хиперурикемия и усложнения от типа на подагра.

Едновременното лечение с баклофен, амифостин, трициклични антидепресанти или невролептици може да доведе до потенциране на антихипертензивния ефект и индуциране на хипотония.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II Рецепторни Антагонисти (АИРА)

Употребата на АИРА не се препоръчва през първия триместър от бременността (вж. точка 4.4).
Употребата на АИРА е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър от бременността не са категорични; но леко повишение на риска не може да бъде изключено. Докато липсват контролирани епидемиологични данни по отношение на риска от употреба на АИРА, може да съществуват сходни рискове за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължителната употреба на АИРА не се счита за изключително необходима, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно

лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При доказване на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде незабавно прекратено и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на АПРА през втори и трети триместър на бременността води до фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция с АПРА след втория триместър от бременността се препоръчва провеждане на ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа.

Бebетa, чиито майки са приемали АПРА трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Съществува ограничен опит с употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлортиазид преминава плацентарната бариера. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлортиазид, употребата му по време на втория и третия триместър може да изложи на риск фетоплацентарната перфузия и може да доведе до неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при отоци по време на бременност, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от понижен плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи когато не може да се приложи никакво друго лечение.

Кърмене

Ангиотензин II Рецепторни антагонисти (АПРА)

Тъй като няма налична информация за употребата на АКРУКС плюс по време на кърмене, АКРУКС плюс не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лекарствени продукти с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.

Хидрохлоротиазид

При хора хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Тиазидите във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза, могат да инхибират образуването на кърма. Използването на АКРУКС плюс по време на кърмене не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечение с АКРУКС плюс може да се наблюдават замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, наблюдаваните нежелани реакции са били леки и преходни. Случаите на отпадане на пациенти от лечението поради поява на нежелани събития са със сходна честота в групата пациенти на лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (2,3 - 3,3%) и тази на плацебо (2,7 - 4,3%).

В клинични проучвания с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид, нежеланите реакции са ограничени до такива, за които има по-ранни съобщения при кандесартан цилексетил и/или хидрохлоротиазид.

В таблицата по-долу са представени нежеланите реакции при прием на кандесартан цилексетил в клинични проучвания и от постмаркетинговия опит. В сборен анализ на данните от клиничните

проучвания при пациенти с артериална хипертония, нежеланите реакции към кандесартан цилексетил са дефинирани според честота на възникване при прием на кандесартан цилексетил, надвишаваща с поне 1% честотата при прием на плацебо.

Честотите в таблиците в т. 4.8 са: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Често	Респираторна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много рядко	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много рядко	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Често	Замаяност/световъртеж, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много рядко	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много рядко	Гадене
Хепато-билиарни нарушения	Много рядко	Повишени стойности на чернодробните ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Много рядко	Ангиедем, обрив, уртикария, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много рядко	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много рядко	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при предразположени пациенти (вж. точка 4.4)

В таблицата по-долу са представени нежеланите реакции при монотерапия с хидрохлоротиазид обикновено в доза от 25 mg или по-висока

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Рядко	Левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, костно-мозъчна супресия, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Рядко	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Често	Хипергликемия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия и хипокалиемия)
Психични нарушения	Рядко	Нарушения на съня, депресия, безпокойство
Нарушения на нервната система	Често	Замаяност/световъртеж
	Рядко	Парестезия

Заболявания на очите	Рядко	Преходно замъглено виждане
Сърдечни нарушения	Рядко	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	Нечесто	Ортостатична хипотония
	Рядко	Некротичен ангиит (васкулит, кожен васкулит)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Рядко	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	Нечесто	Анорексия, липса на апетит, стомашно дразнене, диария, запек
	Рядко	Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Рядко	Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Нечесто	Обрив, уртикария, реакции на фоточувствителност
	Рядко	Токсична епидермална некролиза, подобни на лупус еритематозни кожни реакции или реактивиране на кожен еритематоден лупус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Рядко	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Често	Глюкозурия
	Рядко	Бъбречна недостатъчност и интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Често	Слабост
	Рядко	Повишена температура
Изследвания	Често	Повишени стойности на холестерол и триглицериди
	Рядко	Повишени стойности на азот в кръвната урея (BUN) и серумния креатинин

4.9 Предозиране

Симптоми

Въз основа на фармакологични фактори е вероятно основната проява наблюдавана при предозиране с кандесартан цилексетил да бъде симптоматична хипотония и замаяност. В индивидуални доклади за предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил), възстановяването на пациентите е било нормално.

Основната проява на предозиране с хидрохлоротиазид е остра водно-електролитна загуба. Симптоми като замаяност, хипотония, жажда, тахикардия, камерни аритмии, седиране/нарушено съзнание и мускулни спазми също могат да бъдат наблюдавани.

Контрол

Няма специфична информация за лечение на предозиране с АКРУКС плус. Въпреки това, в случай на предозиране се препоръчват следните мерки.

При показания, трябва да се предизвика повръщане или да се направи стомашна промивка скоро след приема. При поява на симптоматична хипотония, трябва да се приложи поддържащо лечение и да се

контролират жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се направи инфузия за увеличаване на плазмения обем, например с изотоничен физиологичен разтвор. Трябва да се изследват серумните електролити и алкално-киселинното състояние и при необходимост да се коригират. Симпатикомиметични лекарствени продукти може да се приложат, ако горепосочените мерки не са достатъчни.

Кандесартан не може да се отстрани от организма чрез хемодиализа. Не е известно до каква степен хидрохлортиазид се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти + диуретици, АТС код: C09DA06.

Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон на системата ренин-ангиотензин-алдостерон и играе роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови заболявания. Той също така има роля в патогенезата на хипертрофията и увреждането на крайните органи. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като например вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, регулиране на водно-солевата хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж се медира от тип 1 (AT₁) рецептори.

Кандесартан е предлекарство, което бързо се превръща в активното лекарство кандесартан чрез естер хидролиза при абсорбция от стомашно-чревния тракт. Кандесартан е AIIA, селективен за AT₁ рецептори, със силна връзка и с бавна дисоциация от рецептора. Липсва агонистична дейност.

Кандесартан не влияе на ACE или на други ензимни системи и обикновено се свързва с употребата на ACE инхибитори. Малко вероятно е AIIA да бъдат свързани с появата на суха кашлица, тъй като нямат ефект върху разпределението на кинините или върху метаболизма на други вещества, като например вещество P. В контролирани клинични проучвания, сравняващи кандесартан цилексетил с ACE инхибитори, честотата на суха кашлица е по-ниска при пациенти, приемащи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които се знае, че са важни в сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът на AT₁ рецепторите води до дозозависимо увеличение на плазмените ниво на ренин и на нивата на ангиотензин I и ангиотензин II, както и до понижаване концентрацията на плазмения алдостерон.

Ефектите от прием на кандесартан цилексетил 8 - 16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са оценени в едно рандомизирано клинично проучване с 4 937 пациенти в старческа възраст (възраст 70-89 години; 21% на възраст 80 години или повече), с лека до умерена хипертония, проследявани средно в продължение на 3,7 години (Проучване за разпознаване и прогнозиране при пациенти в старческа възраст (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly)). Пациентите са получавали кандесартан цилексетил или плацебо, като при необходимост е било добавяно и друго антихипертензивно лечение. Кръвното налягане се е понижило от 166/90 на 145/80 mmHg в групата с кандесартан и от 167/90 до 149/82 mmHg в контролната група. Не е била наблюдавана статистически значима разлика в първичната крайна точка и големи сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдови заболявания, нефатален инсулт и нефатален инфаркт на миокарда). Наблюдавани са 26,7 събития на 1 000 пациент-години в групата с кандесартан срещу 30,0 събития на 1000 пациент-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, p = 0,19).

Хидрохлортиазид инхибира активно натриевата реабсорбция главно в дисталните бъбречни тубули и усилва екскрецията на натрий, хлор и вода. Бъбречната екскреция на калий и магнезий се повишава дозозависимо, докато реабсорбцията на калций се повишава. Хидрохлортиазид понижава плазмения обем и екстрацелуларната течност, понижава сърдечния дебит както и кръвното налягане. При

дългосрочна терапия, намаляването на периферното съпротивление допринася за понижаване на кръвното налягане.

Големи клинични проучвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдови заболявания и смъртност.

Кандесартан и хидрохлоротиазид имат адитивен антихипертензивен ефект.

При пациенти с хипертония, АКРУКС плюс води до ефикасно и дългосрочно понижаване на артериалното кръвно налягане без рефлексно повишаване на сърдечния ритъм. Няма данни за сериозна или крайна хипотония при прием на първа доза, или някакъв внезапен ефект при прекратяване на лечението. Антихипертензивен ефект възниква обикновено в рамките на 2 часа след прием на еднократна доза АКРУКС плюс. При продължително лечение, най-силен антихипертензивен ефект се достига в рамките на 4 седмици и се поддържа дори при дългосрочно лечение. АКРУКС плюс даван веднъж дневно осигурява ефективно и равномерно понижаване на кръвното налягане за период от 24 часа, с малка разлика между ефекта при максималната и при най-ниската концентрация в рамките на интервала на прилагане. В двойно сляпо рандомизирано проучване, прием на АКРУКС плюс 16 mg/12,5 mg веднъж дневно показва понижаване на кръвното налягане в значително по-голяма степен и постигане на контрол при значимо повече пациенти, отколкото комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид 50 mg/12,5 mg веднъж дневно.

В двойно слепи рандомизирани проучвания, честотата на нежеланите събития, особено наличието на кашлица е била по-ниска при лечение с кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид в сравнение с комбинирано лечение с АСЕ инхибитори и хидрохлоротиазид.

В две клинични проучвания (рандомизирани, двойно слепи, плацебо контролирани с успоредни групи), включващи съответно 275 и 1 524 рандомизирани пациенти, прием на комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид в дози 32 mg/12,5 mg и 32 mg/25 mg е довел до понижаване на кръвното налягане съответно с 22/15 mmHg и 21/14 mmHg, като показва значимо по-висока ефикасност от тази на съответните монокомпоненти.

В рандомизирано, двойно сляпо клинично проучване с успоредни групи, включващо 1 975 рандомизирани пациенти на 32 mg кандесартан цилексетил дневно, при които не е постигнат оптимален контрол, добавянето на 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид води до допълнително понижаване на кръвното налягане. Комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид 32 mg/25 mg показва значимо по-висока ефикасност от комбинацията 32 mg/12,5 mg, като общото средно понижаване на кръвното налягане е съответно 16/10 mmHg и 13/9 mmHg.

Кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид показва сходна ефективност при пациентите, без значение от възрастта и пола.

Понастоящем няма данни относно използването на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с бъбречно заболяване/нефропатия, намалена левокамерна функция/сърдечна недостатъчност и след прекаран инфаркт на миокарда.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на нито един от двата лекарствени продукта.

Абсорбция и разпределение

Кандесартан цилексетил

След перорален прием, кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40% след прием на перорален разтвор на кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на таблетките кандесартан цилексетил в

сравнение със същия перорален разтвор е приблизително 34%, с много малка вариабилност. Максималната серумна концентрация ($C_{\max}$) се достига средно за 3-4 часа след прием на таблетка. С повишаване на дозата в рамките на терапевтичния дозов интервал, серумната концентрация на кандесартан се повишава в линейна зависимост. Във фармакокинетиката на кандесартан не са наблюдавани различия поради полова принадлежност. Площта под кривата серумна концентрация/време (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от приема на храна.

Кандесартан е силно свързан с плазмените протеини (> 99%). Видимият обем на разпределение на кандесартан е 0,1 l/kg.

Хидрохлортиазид

Хидрохлортиазид се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт с абсолютна бионаличност от около 70%. При поглъщане заедно с храна, абсорбцията се увеличава с приблизително 15%. Бионаличността може да бъде по-ниска при пациенти със сърдечна недостатъчност и маркиран оток.

Свързването на плазмените протеини с хидрохлортиазид е приблизително 60%. Видимият обем на разпределение е приблизително 0,8 l/kg.

Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан цилексетил

Кандесартан се елиминира непроменен главно чрез урината и жлъчката, и само в малка степен чрез чернодробния метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействие не предоставят данни за ефектите върху CYP2C9 или CYP3A4. Данните от *in vitro* проучвания не предполагат *in vivo* взаимодействия с лекарствени продукти, чиито метаболизъм зависи от цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма натрупване вследствие на многократни дози. Полуживотът на кандесартан (около 9 часа) остава непроменен след приложение на кандесартан цилексетил в комбинация с хидрохлортиазид. При многократно прилагане на комбинацията не се наблюдава допълнително кумулиране на кандесартан в сравнение с монотерапията.

Общият плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, с бъбречен клирънс приблизително 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминиране на кандесартан се извършва чрез гломерулна филтрация и чрез активна тубулна секреция. След перорално приложение на маркиран с ^{14}C кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се отделя в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато около 56% от дозата се открива във фекалиите като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

Хидрохлортиазид

Хидрохлортиазид не се метаболизира и се излъчва почти изцяло в непроменен вид чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Терминалният $t_{1/2}$ на хидрохлортиазид е приблизително 8 часа. Приблизително 70% от пероралната доза се елиминира до 48 часа чрез урината. Полуживотът на хидрохлортиазид (около 8 часа) остава непроменен след приложение на хидрохлортиазид в комбинация с кандесартан цилексетил. В сравнение с монотерапията, няма допълнително натрупване на хидрохлортиазид при многократно приложение на комбинацията.

Фармакокинетика при специални популации

Кандесартан цилексетил

При пациенти в старческа възраст (> 65 години), $C_{\max}$ и AUC на кандесартан се увеличават с около 50% и 80% съответно, в сравнение с млади индивиди. Въпреки това, след идентична доза АКРУКС плюс при млади пациенти и пациенти в старческа възраст, реакцията на кръвното налягане и честотата на нежеланите реакции са били сравними (вж. точка 4.2).

При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане, $C_{\max}$ и AUC на кандесартан са се увеличили при многократно приложение с приблизително 50% и 70% съответно, но терминалният $t_{1/2}$

не се е променил в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност са около 50% и 110%. Терминалният $t_{1/2}$ на кандесартан е бил приблизително двоен при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Фармакокинетиката при пациенти на диализа е сравнима с тази при пациенти с тежко увредена бъбречна функция.

В две проучвания, като и в двете участват пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, се е установило повишаване на средната AUC на кандесартан с приблизително 20% в едното проучване и с приблизително 80% в другото проучване (вж. точка 4.2). Липсва опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Хидрохлоротиазид

При пациенти с бъбречно увреждане, терминалният $t_{1/2}$ на хидрохлоротиазид е удължен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В сравнение с отделните компоненти, не са били направени качествено нови токсикологични открития за комбинирания продукт. В предклинични проучвания за безопасност проведени при мишки, плъхове, кучета и маймуни, кандесартан във високи дози е повлиял върху бъбреците и параметрите на червените кръвни клетки. Кандесартан е понижил броя на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Индуцираните от кандесартан ефекти върху бъбреците (като регенерация, дилатация и базофилия на тубулите; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) може да са последствие от хипотензивния му ефект, водещ до промяна на бъбречната перфузия. Добавянето на хидрохлоротиазид потенцира нефротоксичността на кандесартан. Освен това кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юктагломеруларните клетки. Смята се, че тези промени се дължат на фармакологичното действие на кандесартан и клиничното им значение е слабо.

При прием на кандесартан в напреднала бременност са наблюдавани прояви на фетотоксичност. Добавянето на хидрохлоротиазид не променя значително резултата от проучванията за фетотоксичност и токсичност при плъхове, мишки или зайци (вж. точка 4.6).

Както кандесартан и хидрохлоротиазид са показали генотоксична активност при много високи концентрации/дозы. Данните от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност са показали, че кандесартан и хидрохлоротиазид вероятно нямат мутагенен или кластогенен ефект при клинично приложение. Няма доказателство за канцерогенност и при двете вещества.

Няма данни която и да е от двете съставки да е канцерогенна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев докузат
Натриев лаурилсулфат
Кармелоза калций
Прежелатинирано царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат (E572)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3' Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVdC алуминиев блистер със 7, [10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, еднoдозова опаковка 50x1 таблетка , 56, 60, 84, 90, 98, 100] таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н.В. Гогол" 15, ет. 1
София 1124
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АКРУКС 8 mg/12 mg: 20100532
АКРУКС 16 mg/25 mg: 20100533

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

16.08.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2011