

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Репидо АМ 8 mg/ 5 mg твърди капсули
Repido AM 8 mg / 5 mg hard capsules

Репидо АМ 16 mg/ 5 mg твърди капсули
Repido AM 16 mg/ 5 mg hard capsules

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20160373/75
Разрешение №	68075-6, 10-03-2025
ВГ/МА/МР -	
Проверено №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil) и 5 mg амлодипин (amlodipine), еквивалентен на 6,935 mg амлодипинов безилат (amlodipine besilate).

Всяка капсула съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil) и 5 mg амлодипин (amlodipine), еквивалентен на 6,935 mg амлодипинов безилат (amlodipine besilate).

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа 101,95 mg лактоза монохидрат.

Всяка капсула съдържа 203,90 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Репидо АМ 8 mg/ 5 mg твърди капсули: твърди желатинови капсули, размер № 3, капаче: непрозрачно с тъмножълт цвят, тяло: непрозрачно с бял цвят. Съдържание на капсулата: бели до почти бели гранули.

Репидо АМ 16 mg/ 5 mg твърди капсули: твърди желатинови капсули, размер № 1, капаче: непрозрачно с бледожълт цвят и черен надпис AML 5, тяло: непрозрачно с бял цвят и черен надпис CAN 16. Съдържание на капсулата: бели до почти бели гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Репидо АМ е показан за заместителна терапия на есенциална хипертония при възрастни пациенти, чието кръвно налягане е адекватно контролирано с отделните продукти, прилагани едновременно в същата доза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Заместващо лечение, възрастни

Една капсула дневно. Пациентите трябва да използват дозировката, която съответства на тяхната предходна терапия с кандесартан и амлодипин като отделни медикаменти.

Специални популации

Старческа възраст



Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Изисква се повишено внимание при увеличаване на дозата. Малко е информацията за пациенти в много напреднала възраст.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. също точка 4.4)

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти, с леко до умерено бъбречно увреждане. Препоръчително е наблюдение на количествата на калий и креатинин при умерено бъбречно увреждане. Опитът е ограничен при пациенти с тежко бъбречно увреждане, с терминален стадий ($\text{Clcr} < 15 \text{ ml/min}$) на бъбречно увреждане или на хемодиализа. Препоръчва се повишено внимание. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са зависими от степента на бъбречно увреждане, затова се препоръчва обичайна доза. Амлодипин и кандесартан цилексетил не могат да се диализират.

Пациенти с чернодробно увреждане

Репидо АМ трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Репидо АМ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Репидо АМ при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Репидо АМ може да се приема с или без храна. Препоръчва се Репидо АМ да се приема с малко вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Запушване на жлъчните пътища и тежко чернодробно увреждане;
- Шок (включително кардиогенен шок);
- Тежка хипотония;
- Обструкция на изхода на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт;
- Едновременна употреба на Репидо АМ с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти не се счита за жизнено важно, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на лечение с алтернативно антихипертензивно средство, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да се спре незабавно и, ако е подходящо, трябва да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6)

Чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Затова при такива пациенти Репидо АМ трябва да се използва с повишено внимание. Репидо АМ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).



Реноваскуларна хипертония

Има повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек, когато са лекувани с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Бъбречно увреждане

Както и при други лекарства, които инхибират системата ренин-ангиотензин-алдостерон, промени в бъбречната функция могат да се очакват при чувствителни пациенти, лекувани с кандесартан.

Когато Репидо АМ се използва при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинин. Липсва опит при пациенти с много тежко или терминално бъбречно увреждане ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). При тези пациенти кандесартан трябва внимателно да се титрира като се проследява артериалното налягане.

Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодична оценка на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст 75 години или по-възрастни, и пациенти с нарушена бъбречна функция. По време на титриране на дозата на кандесартан, се препоръчва мониториране на серумния креатинин и калий. Клинични изпитвания при сърдечна недостатъчност не са включвали пациенти със серумен креатинин $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Хемодиализа

По време на диализа артериалното налягане може да бъде особено чувствително към блокадата на АТ1-рецептора, което да доведе до понижаване на плазмения обем и до активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Затова кандесартан трябва внимателно да се титрира като се проследява артериалното налягане при пациентите на хемодиализа.

Бъбречна трансплантация

Няма опит от приложението на кандесартан при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Интраваскуларна хиповолемия

Симптоматична хипотония, особено след приема на първата доза, може да се появи при пациенти с намален обем и/или недостиг на натрий, напр. интензивно лечение с диуретици, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди прилагането на кандесартан. Ако се появи хипотония при прием на Репидо АМ, пациентът трябва да се постави в легнало положение и, ако е необходимо, да се приложи чрез интравенозна инфузия нормален физиологичен разтвор. Лечението може да бъде подновено след като артериалното налягане се стабилизира.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

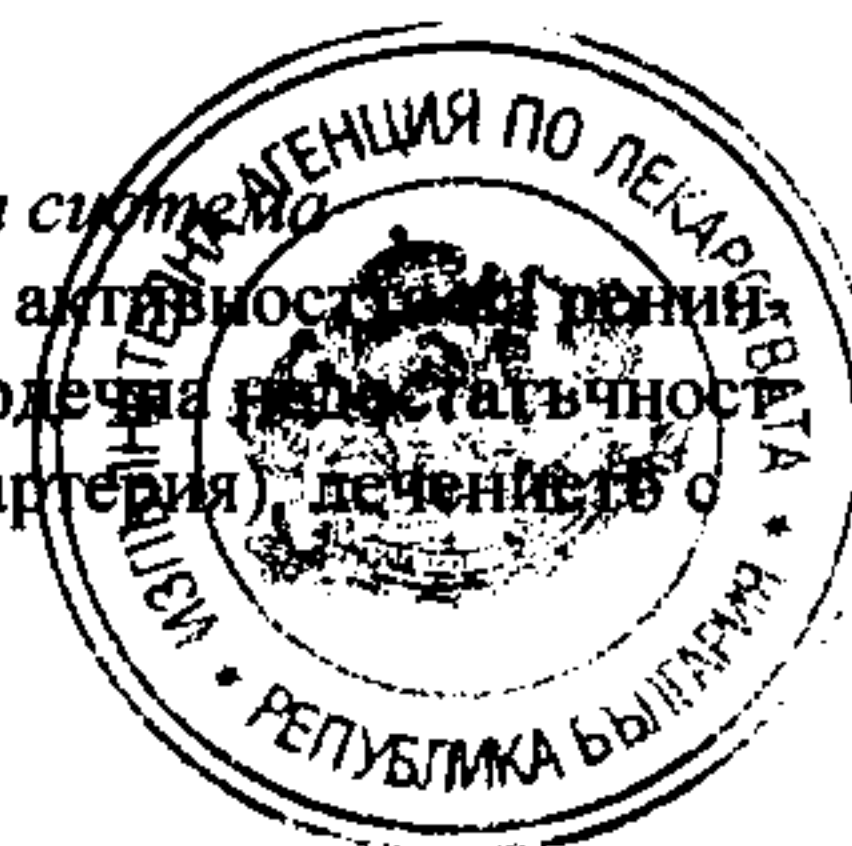
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинирана употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че лечението с двойно блокиране е абсолютно необходимо, това трябва да става само под наблюдение на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и артериалното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Други състояния със стимулиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с



лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия и, рядко, остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Както и при други антихипертензивни лекарствени средства, прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от лечението с антихипертензивни лекарствени средства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Затова не се препоръчва употребата на кандесартан.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и при другите вазодилататори, се препоръчва специално внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Нестабилна стенокардия, остър миокарден инфаркт

Липсват данни, които да подкрепят приложението на Репидо АМ при нестабилна стенокардия или в рамките на един месец след миокарден инфаркт.

Хипертонична криза

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с повишено внимание. В едно дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) отчетената честота на белодробен оток е по-висока в групата лекувана с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да увеличат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смърт.

Едновременно лечение с АСЕ инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши, когато Репидо АМ се използва в комбинация с АСЕ инхибитор. Не се препоръчва тройното комбиниране на АСЕ инхибитор, минералкортикоиден рецепторен антагонист и кандесартан. Употребата на тези комбинации трябва да става само под наблюдение на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и артериалното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хиперкалиемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да причини хиперкалиемия. Хиперкалиемията може да е фатална при пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречна недостатъчност, пациенти с диабет и при пациенти, лекувани едновременно с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий и/или при пациенти с интеркурентни събития.

Преди да се обмисли едновременна употреба на лекарствени средства, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се направи оценка на ползата спрямо риска.

Основните рискови фактори за хиперкалиемия, които трябва да се вземат под внимание са:

- Захарен диабет
- Бъбречно увреждане
- Възраст (>70 години)
- Комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки
- Заместители на солта, съдържащи калий



- Калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни инхибитори на COX-2), хепарин, имуносупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- Интеркурентни събития и по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошена бъбречна функция, внезапно влошаване на състоянието на бъбреците (напр. инфекциозно заболяване), клетъчно лизиране (напр. остра исхемия на крайниците, рабдомиолиза, обширна травма).

При тези пациенти трябва внимателно да се проследяват нивата на серумен калий (вж. точка 4.5).

Анестезия и хирургия

По време на анестезия и хирургична намеса при пациенти, лекувани с антагонисти на ангиотензин II, поради блокада на ренин-ангиотензиновата система може да възникне хипотония. Много рядко, хипотонията може да бъде тежка, така че може да е оправдано използването на интравенозни течности и / или вазопресори.

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти включително кандесартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с кандесартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Предпазни мерки при употреба

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В клиничните изпитвания не са наблюдавани взаимодействия между двете компоненти на фиксираната дозова комбинация.

Взаимодействия, характерни за комбинацията.

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Да се вземе предвид при едновременна употреба

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Действието на Репидо АМ за понижаване на артериалното налягане може да се повиши от едновременна употреба на други антихипертензивни лекарствени средства.

Лекарствени продукти с потенциал за понижаване на артериалното налягане

Въз основа на фармакологичните им свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да засилят хипотензивното действие на всички антихипертензивни средства, включително Репидо АМ, напр. баклофен, амифостин, невролептици или антидепресанти. Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена и от алкохол.

Кортикостероиди (системен път)

Намаляване на антихипертензивния ефект.

Взаимодействия, свързани с кандесартан

Съединенията, които са били изследвани при клиничните фармакокинетични проучвания, включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (напр. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия с тези продукти.



Едновременно приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти (напр. хепарин) може да повиши стойностите на серумния калий. При необходимост трябва да се предприеме проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

Литий

При едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори има съобщения за обратимо повишаване на серумната концентрация на лития и токсичността му. Сходен ефект може да се появи и при приложение с ангиотензин II-рецепторни блокери (АПРА). Приложението на кандесертан с литий не се препоръчва. Ако комбинацията се окаже необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумната концентрация на литий.

НСПВС

При едновременно приложение на АПРА с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (т.е. селективни инхибитори на COX-2, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС), антихипертензивният ефект може да се понижи.

Както и при АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на АПРА и НСПВС може да доведе до повишаване на риска за влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, и за повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестваща влошена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващото лечение, както и периодично след това.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинирана употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин:

CYP3A4 инхибитори:

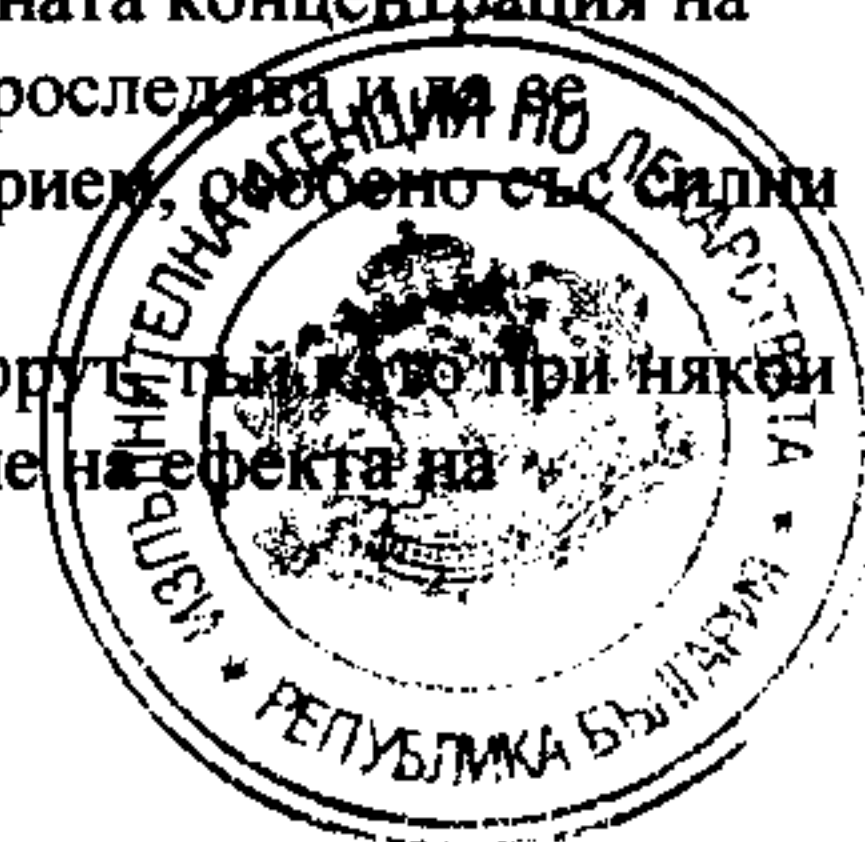
Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациенти в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

CYP3A4 индуктори:

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион)

Не се препоръчва употребата на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти може да се повиши бионаличността и това да доведе до засилване на ефекта на понижаване на артериалното налягане.



Дантролен (инфузия):

При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с блокери на калциевите канали, като амлодипин трябва да се избягва при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и при овладяване на злокачествена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти:

Ефектите върху понижаване на артериалното налягане на амлодипин се добавят към ефектите на понижаване на артериалното налягане на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.

Такролимус

Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин. С цел да се избегне проява на токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус изисква контрол на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, ако е необходимо.

Инхибитори на mTOR (mechanistic Target of Rapamycin – прицелния ензим на рапамицин):

Инхибиторите на mTOR като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. Амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибитори при едновременна употреба с тях.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където се наблюдава увеличаване и променлива концентрация на циклоспорин (средно 0% 40%). Трябва да се обмисли мониторинг на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на амлодипин, и да бъде намалена дозата на циклоспорин колкото е необходимо.

Симвастатин

Едновременният прием на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин повишава експозицията на симвастатин със 77% в сравнение само със симвастатин. При пациенти, приемащи амлодипин, дозата симвастатин се ограничава до 20 mg дневно.

При клинични изпитвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

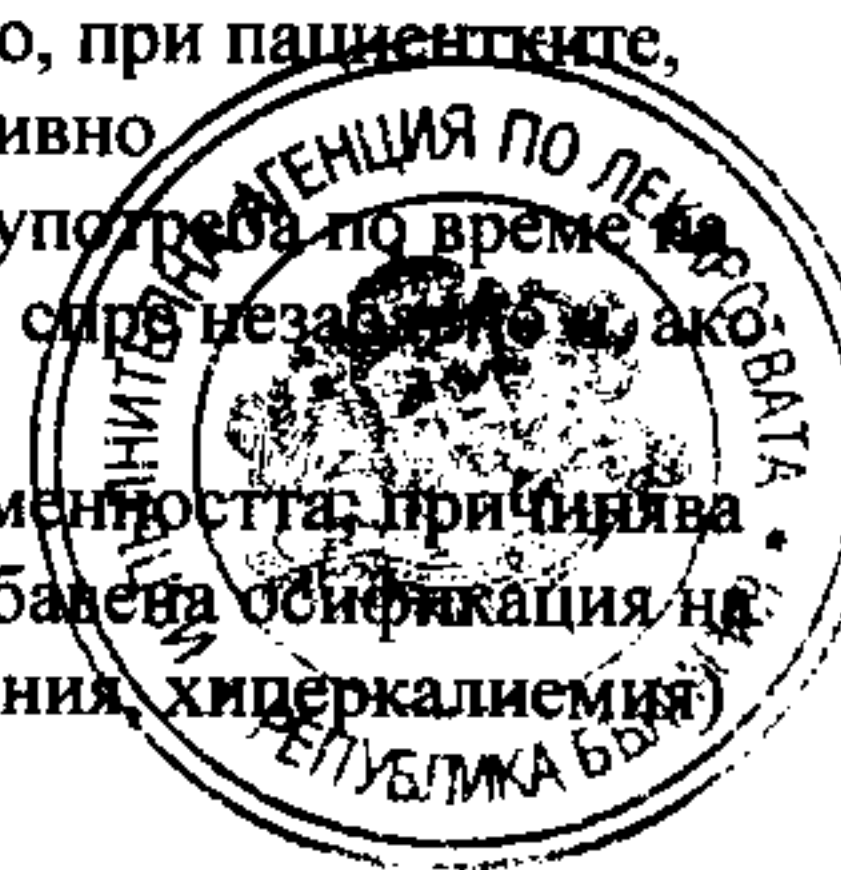
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Свързано с кандесартан

Не се препоръчва приемът на АПРА през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). По време на втория и третия триместър на бременността приемът на АПРА е противопоказан (вж. точки 4.3 и 4.4). Епидемиологичните данни относно риска от тератогенен ефект след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са еднозначни; все пак не може да се изключи леко повишаване на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни относно риска при прием на АПРА, при този клас лекарства може да съществува подобен риск. Освен ако продължаването на лечението с АПРА не се смята за жизненоважно, при пациентките, които планират да забременеят, трябва да се премине към лечение с алтернативно антихипертензивно средство, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРА трябва да се спре незабавно, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на АПРА през втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена минерализация на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).



При експозиция на АИПА след началото на втория триместър на бременността се препоръчва ехографска оценка на бъбречната функция и черепа.

Кърмачета, чиито майки са приемали АИПА, трябва да са внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързано с амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

В проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

Употребата по време на бременност се препоръчва само ако няма по-безопасна алтернатива и заболяването само по себе си носи по-голям риск за майката и фетуса.

Кърмене

Свързано с кандесартан

Няма налична информация относно употребата на кандесартан по време на кърмене и употребата му не се препоръчва, като се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

Свързано с амлодипин

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекрати кърменето или да се продължи/прекрати лечението с амлодипин въз основа на ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с амлодипин за майката.

Фертилитет

Свързано с амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите на кандесартан върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това трябва да се има предвид, че понякога по време на лечение с кандесартан може да се появи замаяване или умора.

Амлодипин повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Ако пациентите, приемащи амлодипин, страдат от замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да е нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Фиксирана дозова комбинация

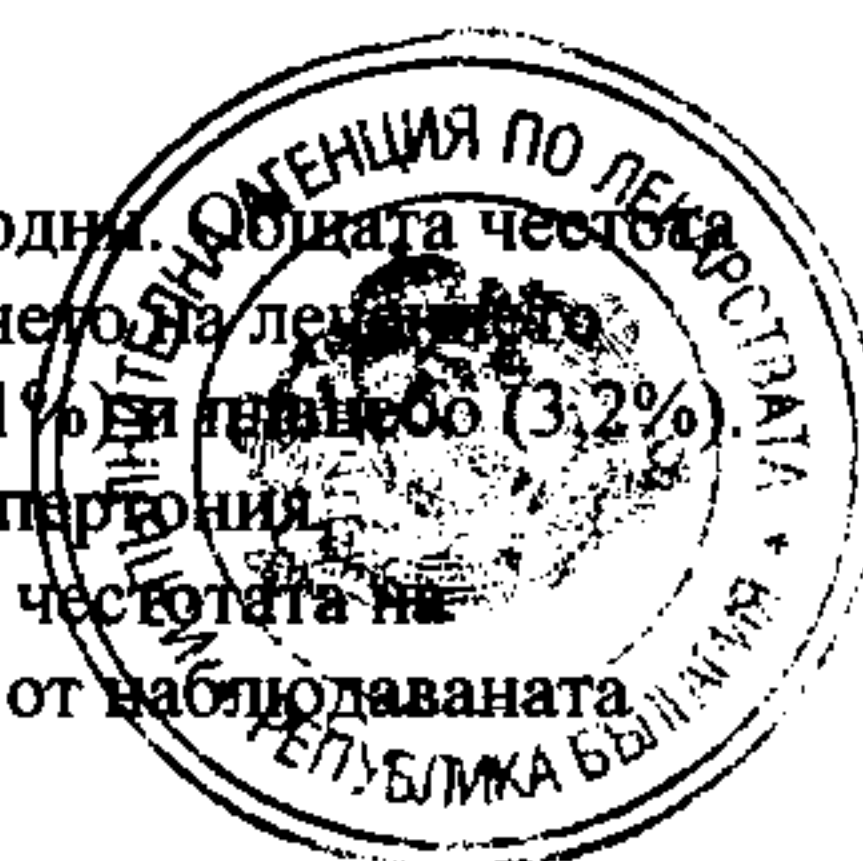
Не са провеждани клинични проучвания. По-долу са описани нежеланите реакции, които са наблюдавани при отделните активни вещества.

Нежеланите реакции, които са съобщавани преди при една от отделните компоненти (кандесартан или амлодипин), може също да са възможни нежелани реакции при Репидо АМ, дори и да не са наблюдавани при клиничните проучвания или по време на периода след пускане на пазара.

Кандесартан

Лечение на хипертония

Нежеланите реакции от контролираните клинични проучвания са леки и преходни. Общата честота на развитие на нежелани събития не е свързана с дозата или възрастта. Спирането на лечението поради развитие на нежелани реакции е сходно за кандесартан цилексетил (3,1%) и пиларгепидо (3,2%). В обобщения анализ на данните от клиничните проучвания при пациенти с хипертония, нежеланите реакции при кандесартан цилексетил са определени въз основа на честотата на нежелани събития при прием на кандесартан цилексетил с поне 1% по-висока от наблюдаваната



при прием на плацебо. По тази дефиниция най-често съобщаваните нежелани реакции са замаяване/вертиго, главоболие и инфекции на дихателните пътища.

Таблицата по-долу представя нежеланите реакции от клиничните проучвания и опита след пускане на пазара.

Използваните в таблиците в точка 4.8 честоти са както следва: 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 $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекции на дихателните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяване/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене, интестинален ангиоедем
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишаване на чернодробните ензими, отклонения в чернодробната функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангioneвротичен оток, обрив, уртикария, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болки в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (вж. точка 4.4)

Лабораторни резултати

Както и при други инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавани са случаи на леко понижаване на хемоглобина. При пациенти, приемащи кандесартан, обикновено не е необходимо рутинно проследяване на лабораторните показатели. Въпреки това при пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва периодично проследяване на стойностите на калий и креатинин в серума.

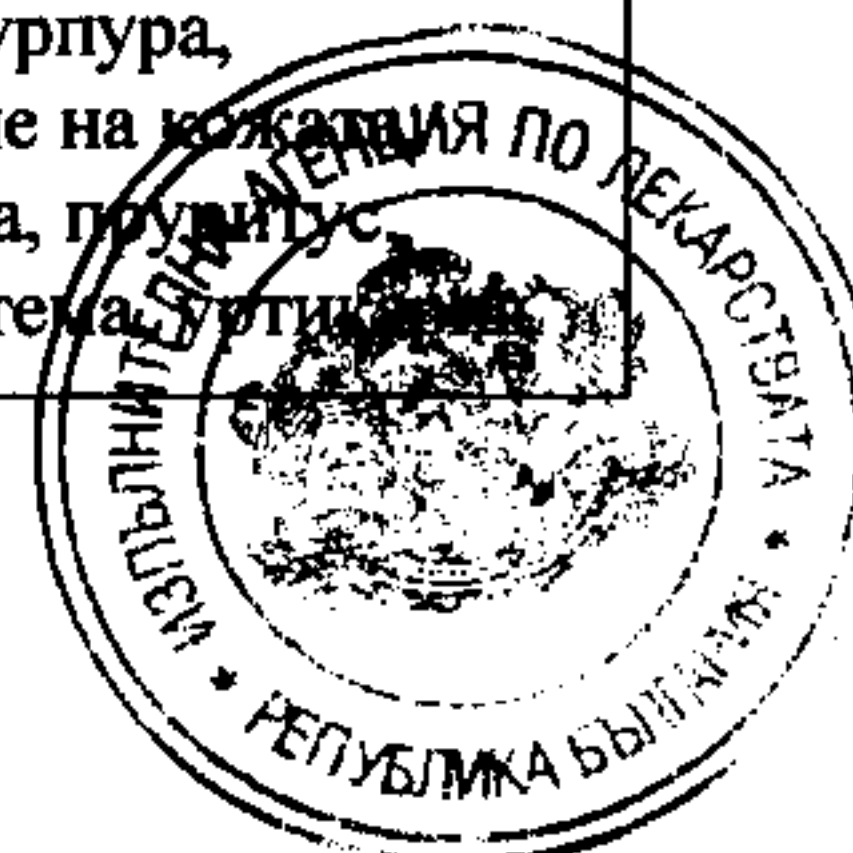
Амлодипин

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение са сънливост, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, коремна болка, гадене, отоци на глезените, оток и умора. Във всяка група в зависимост от честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкоцитопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната	Много редки	Алергични реакции



Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Безсъние, промени в настроението (включително безпокойство), депресия
	Редки	Объркване
Нарушения на нервната система	Чести	Сънливост, замайване, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Много редки	Повишен мускулен тонус, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Нечести	Зрителни нарушения (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
	Нечести	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
	Много редки	Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
	Нечести	Кашлица, ринит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, гадене, диспепсия, промяна в обичайната перисталтика на червата (включително диария и констипация)
	Нечести	Повръщане, сухота в устата
	Много редки	Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Хепатит, жълтеница, повишаване на чернодробните ензими*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алоpecia, пурпура, обезцветяване на кожата, хиперхидроза, пролиус обрив, екзантема, фотичност



	Много редки	Ангioneвротичен оток, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонс, оток на Квинке, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Оток на глезените
	Нечести	Артралгия, миалгия, мускулни спазми, болки в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Нарушено уриниране, ноктурия, повишена честота на уринирането
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Умора, астения
	Нечести	Болка в гърдите, болка, неразположение
Изследвания	Нечести	Увеличаване на телесното тегло, намаляване на телесното тегло

*най-често е свързано с холестаза

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София,

тел.: +3592893417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При хората опитът с умишлено предозиране е ограничен.

Симптоми

Наличните данни предполагат, че голямо предозиране с амлодипин може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за значителна, вероятно продължителна системна хипотония до шок, включително с фатален край.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с диуретици) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.



Въз основа на фармакологични съображения, основната проява на предозиране с кандесартан е вероятно симптоматична хипотония и замаяване. В отделните съобщения за предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на пациентите е било гладко.

Лечение

Ако се появи симптоматична хипотония, трябва да се предприеме симптоматично лечение и да се проследяват жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, плазменият обем трябва да се повиши чрез прилагане на инфузия, например на изотоничен разтвор на натриев хлорид. Симпатикомиметични лекарствени средства могат да бъдат приложени, ако изброените по-горе мерки не са достатъчни. Кандесартан не се отстранява чрез хемодиализа.

Клинично значима хипотония, поради предозиране с амлодипин, изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често проследяване на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и повишено внимание по отношение на циркулаторния обем и отделяне на урина. За възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, приложението на вазоконстриктор може да бъде от полза, при условие, че няма противопоказания за употребата му. Интравенозен калциев глюканат може да е от полза за преодоляване на ефекта на блокада на калциевите канали. Стомашната промивка може да е полезна в някои случаи. Употребата на активен въглен при здрави доброволци до 2 часа след прием на 10 mg амлодипин е показала, че понижава степента на абсорбция на амлодипин. Тъй като амлодипин се свързва в голяма степен с плазмените протеини, е малко вероятно диализата да е от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II антагонисти и блокери на калциевите канали; АТС код: C09DB07.

Репидо АМ комбинира две антихипертензивни съединения с допълващ се механизъм с цел контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: ангиотензин II рецепторен антагонист – кандесартан цилексетил и дихидропиридинов блокатор на калциевите канали – амлодипин.

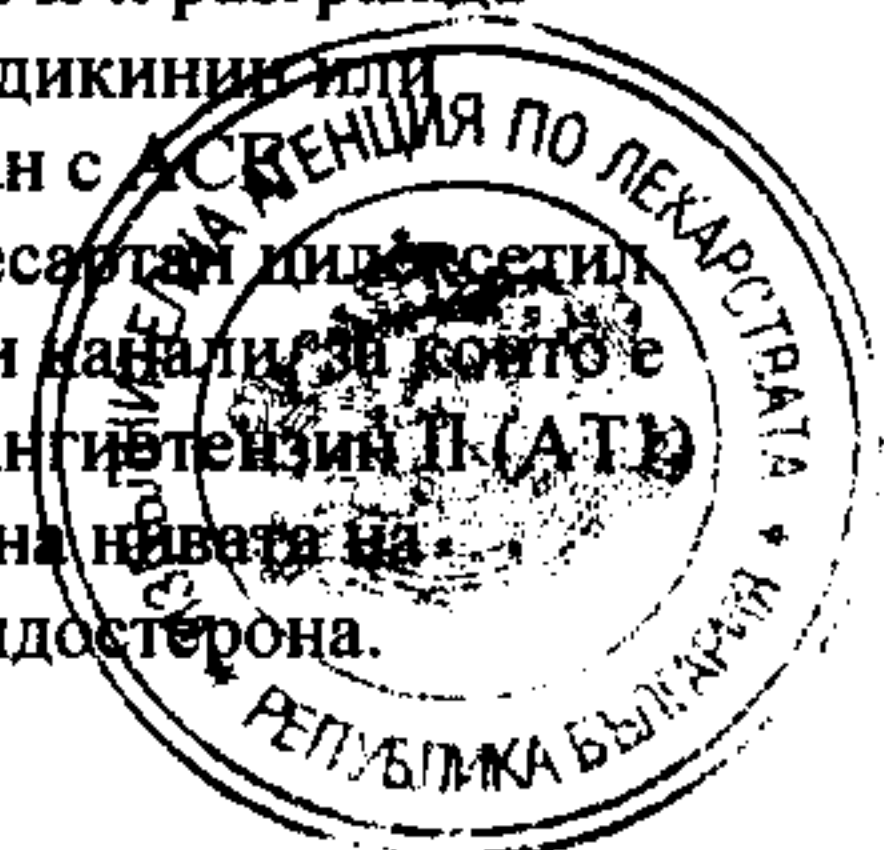
Комбинацията от тези вещества има допълнителен антихипертензивен ефект, понижавайки артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент самостоятелно.

Кандесартан цилексетил

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и участва в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения. Той също така участва в патогенезата на терминалната органа хипертрофия и увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, регулация на водно-солевата хомеостаза и стимулация на клетъчния растеж, се медираат чрез рецептор тип 1 (AT₁).

Кандесартан цилексетил е пролекарство, подходящо за перорална употреба. Той се превръща бързо в активното вещество кандесартан, чрез естерна хидролиза по време на абсорбцията в стомашно-чревния тракт. Кандесартан е AII₁RA, селективен спрямо AT₁ рецепторите, който се свързва здраво и бавно се освобождава от рецептора. Той няма агонистична активност.

Кандесартан не инхибира ACE, който конвертира ангиотензин I до ангиотензин II и разгражда брадикинина. Не оказва действие върху ACE и не потенцира действието на брадикинин или субстанция P. В контролираните клинични проучвания, сравняващи кандесартан с ACE инхибитори, честотата на кашлица е по-ниска при пациентите, приемащи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва или блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са от значение за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът на ангиотензин II (AT₁) рецепторите води до дозозависимо повишаване на плазмените нива на ренина, на нивата на ангиотензин I и ангиотензин II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерона.



Хипертония

При хипертония кандесартан предизвиква дозозависимо продължително понижаване на артериалното налягане. Антихипертензивният ефект се дължи на понижено системно периферно съпротивление без рефлекторно повишаване на сърдечната честота. Няма данни за сериозна или прекомерна хипотония след приема на първата доза или *rebound* ефект след спиране на лечението. След приложение на еднократна доза кандесартан цилексетил началото на антихипертензивния ефект настъпва обикновено в рамките на 2 часа. При продължително лечение основният дял от понижението на артериалното налягане при прием на която и да е доза, обикновено се постига в рамките на четири седмици и се задържа при продължително лечение. Според мета-анализ средният допълнителен ефект на повишаването на дозата от 16 mg на 32 mg еднократно дневно е малък. Като се вземе предвид и междуиндивидуалната вариабилност, при някои пациенти може да се очаква ефект, надвишаващ средния. Кандесартан цилексетил, приет веднъж дневно, осигурява ефективно и равномерно понижаване на артериалното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика, в рамките на дозовия интервал, между максималния ефект и ефекта в края на дозовия интервал.

В две рандомизирани, двойно-слепи проучвания са изследвани антихипертензивния ефект и поносимостта на кандесартан и лосартан при общо 1 268 пациенти с лека до умерено тежка хипертония. Понижаването на артериалното налягане (сistolно/диастолно) е било 13,1/10,5 mmHg при прием на кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и 10,0/8,7 mmHg при прием на лосартан калий 100 mg веднъж дневно (разликата в понижаването на артериалното налягане е 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$)

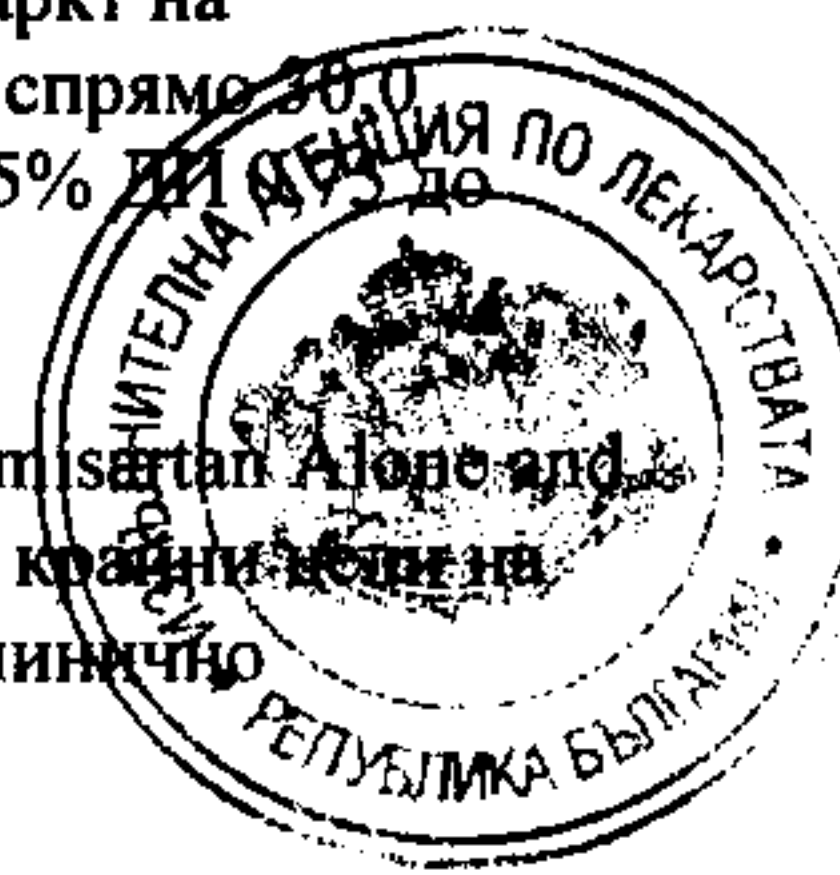
При прилагане на кандесартан цилексетил едновременно с хидрохлоротиазид, понижаването на артериалното налягане е адитивно. Наблюдавано е също повишаване на антихипертензивния ефект при комбиниране на кандесартан цилексетил с амлодипин или фелодипин.

Лекарствени продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, имат по-слаб антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (които обикновено са популация с ниски нива на ренин), отколкото при пациенти, които не са чернокожи. Същото важи и за кандесартан. В отворено клинично проучване при 5 156 пациенти с диастолна хипертония, понижаването на артериалното налягане по време на лечение с кандесартан е значително по-слабо при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти (14,4/10,3 mmHg спрямо 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Кандесартан повишава бъбречния кръвоток, като няма ефект върху скоростта на гломерулна филтрация или я повишава, докато бъбречната съдова резистентност и филтрационната фракция се понижават. В 3 месечно клинично проучване при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 с микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил намалява екскрецията на албумин в урината (съотношение албумин/креатинин, средно 30%, 95% ДИ 15-42%). Към момента няма данни за ефекта на кандесартан върху прогресията към диабетна нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, са оценени в рандомизирано клинично проучване при 4 937 пациенти в старческа възраст (на възраст 70-89 години, 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерено тежка хипертония, проследявана средно от 3,7 години (Проучване върху познавателните способности и прогноза при пациенти в старческа възраст (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)). Пациентите са приемали кандесартан цилексетил или плацебо с добавяне на друго антихипертензивно средство при нужда. Артериалното налягане се е понижило от 166/90 до 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 до 149/82 mmHg в контролната група. Няма статистическа значима разлика по отношение на първичната крайна цел от значими сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нефатален инсулт и нефатален инфаркт на миокарда). В групата на кандесартан събитията са 26,7 на 1 000 пациенто-години спрямо 30,0 събития на 1 000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% ДИ 0,73 до 1,06, $p = 0,19$).

Две големи рандомизирани контролирани проучвания (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл)) и VA NEPHRON-D (Клинично



проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на прицелни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите крайни цели и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с лечението с отделните компоненти. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери. Затова ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни цели) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокер на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания инфлукс на калциеви йони в гладките мускули на сърцето и кръвоносните съдове.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен ефект на отпускане на гладките мускули на кръвоносните съдове. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин понижава общото исхемично натоварване по следните два начина:

- 1) Амлодипин дилатира периферните артериоли като по този начин понижава общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това облекчаване на сърцето понижава енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.
- 2) Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните области. Тази дилатация повишава доставянето на кислородна миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с хипертония еднократното дневно дозиране осигурява клинично значимо понижаване на артериалното налягане както в легнало, така и в изправено положение, за интервал от 24 часа. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

При пациенти със стенокардия еднократното дневно приложение на амлодипин повишава общото време за физическо натоварване, времето до поява на стенокардията и времето до понижаването с 1 mm на ST сегмента, като намалява честотата на поява на пристъпи на стенокардия и консумацията на таблетка глицерил тринитрат.

Амлодипин не се свързва с никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични изследвания и контролирани проучвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA показват, че амлодипин не предизвиква



клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическото натоварване, фракцията на изтласкване на лявата камера и клинична симптоматика.

Плацебо-контролирано клинично изпитване (PRAISE), с дизайн за проучване на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, е показало, че амлодипин не води до повишаване на риска за смъртност или комбинирана смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

В проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи или подлежащо исхемично заболяване, с постоянни дози на ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата или сърдечно-съдова смъртност. При същата популация приложението на амлодипин е свързано с повишена честота на случаите на белодробен оток.

Клинично проучване за профилактика на остър сърдечен пристъп (ALLHAT)

Рандомизирано, двойно-сляпо, оценяващо заболяемостта и смъртността клинично проучване Антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)) е проведено за сравняване на лечението с по-нови лекарства: амлодипин 2,5-10 mg/дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (ACE инхибитор) като терапии от първа линия спрямо лечение с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/дневно при пациенти с лека до умерена хипертония. Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или повече са рандомизирани и проследявани средно от 4,9 години. Пациентите са били с поне един допълнителен рисков фактор за застойна сърдечна недостатъчност, включително: предишен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включване в изпитването) или документиране на друга атеросклеротична коронарна съдова болест (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна цел е съставена от фатална застойна сърдечна недостатъчност или нефатален миокарден инфаркт. Не се наблюдава значима разлика в първичната крайна цел между лечението с амлодипин и хлорталидон: относителен риск 0,98 95% ДИ(0,90-1,07), $p=0,65$.

Сред вторичните крайни цели, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент от съставна комбинирана сърдечно-съдова крайна цел) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, относителен риск 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52], $p<0,001$). Въпреки това няма значима разлика в смъртността по всяка причина между групата, лекувана с амлодипин и групата, лекувана с хлорталидон, относителен риск 0,96 95% ДИ [0,89-1,02], $p=0,20$.

5.2 Фармакокинетични свойства

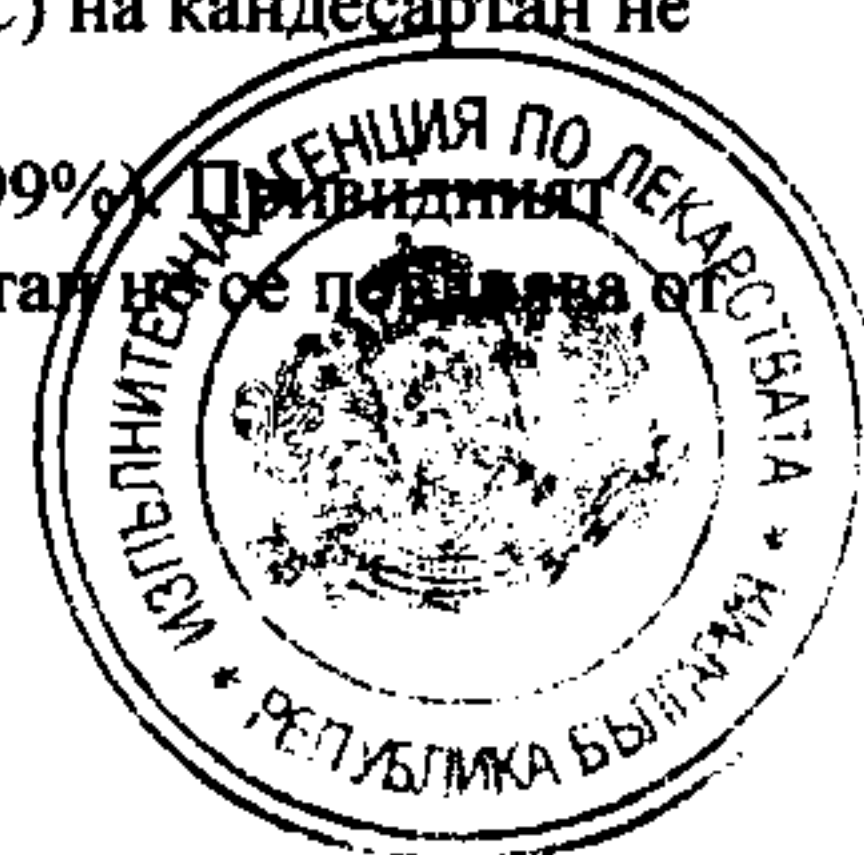
Кандесартан цилексетил

Абсорбция и разпределение

След перорално приложение на кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. След прием на перорален разтвор на кандесартан цилексетил, абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40%. В сравнение със същия перорален разтвор, относителната бионаличност под формата на капсули е приблизително 34% с много малка вариабилност. Следователно, очакваната абсолютна бионаличност на капсулите е 14%. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след прием на капсулите. Плазмената концентрация на кандесартан нараства линейно с повишаване на дозата в рамките на терапевтичния интервал. Не са наблюдавани различия във фармакокинетиката на кандесартан в зависимост от пола. Площта под кривата серумна концентрация – време (AUC) на кандесартан не се повлиява значително от приема на храна.

Кандесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (повече от 99%). Привидният обем на разпределение на кандесартан е 0.1 l/kg. Бионаличността на кандесартан не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация и елиминиране



Кандесартан основно се елиминира в непроменена форма в урината и жлъчката, като само в малка степен се елиминира чрез чернодробен метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействия не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на *in vitro* данните не се очакват да настъпят взаимодействия *in vivo* с лекарства, чийто метаболизъм зависи от изоензимите на цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма натрупване след многократно приложение.

Общият плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, бъбречният клирънс е около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминиране на кандесартан се осъществява както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция. След перорален прием на маркиран 14C-кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се екскретира в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, докато приблизително 56% от дозата се открива във фекалиите под формата на кандесартан и 10% под формата на неактивен метаболит.

Фармакокинетика при специални популации

При пациенти в старческа възраст (над 65 години) C_{max} и AUC на кандесартан се повишават приблизително с 50% и 80% в сравнение с млади пациенти. Въпреки това, повлияването на артериалното налягане и честотата на нежелани събития са подобни след прием на дадена доза при младите пациенти и тези в старческа възраст (вж. точка 4.2).

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане C_{max} и AUC на кандесартан се повишават при многократно дозиране с приблизително 50% и 70%, съответно, но $t_{1/2}$ не се повлиява, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са съответно 50% и 110%. Терминалният $t_{1/2}$ на кандесартан е почти двойно при пациенти с тежко бъбречно увреждане. AUC на кандесартан при пациенти на хемодиализа е подобно на това при пациенти с тежко бъбречно увреждане. В две проучвания, включващи пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, има повишаване на средната AUC на кандесартан с приблизително 20% в едното проучване и 80% в другото проучване (вж. точка 4.2). Липсва опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Амлодипин

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини:

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се абсорбира добре, като пиковите нива в кръвта се достигат между 6-12 часа след приема на дозата. Абсолютната бионаличност е изчислена между 64% и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучванията показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързват с плазмените протеини. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране

Терминалният плазмен полуживот е около 35-50 часа и се достига при дозиране веднъж дневно. Амлодипин интензивно се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от амлодипина и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Употреба при чернодробно увреждане

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, което води до удължен полуживот и повишаване на AUC с приблизително 40-60%.

Употреба в старческа възраст

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациенти в старческа възраст и млади пациенти. Клирънсът на амлодипин има тенденция да се понижава, което води до увеличаване на AUC и удължаване на елиминационния полуживот при пациентите в старческа възраст. Повишаването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Наличните предклинични данни за отделните компоненти на фиксираната дозова комбинация са описани по-долу.

Кандесартан

Няма данни за необичайна системна токсичност или токсичност на таргетни органи при клинично прилагани дози. При предклинични проучвания на безопасността кандесартан има ефект върху бъбреците и параметрите на червените кръвни клетки при високи дози при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан води до понижаване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Ефектите върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дилатация, базофилно оцветяване на тубулите, повишаване на плазмените концентрации на урея и креатинин) се индуцират от кандесартан, които може да са вторични на хипотензивното му действие, водещо до промени в бъбречната перфузия. В допълнение кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени се дължат на фармакологичното действие на кандесартан. Изглежда, че при терапевтични дози на кандесартан при хора, хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки не е значима. Наблюдавана е фетотоксичност в края на бременността (вж. точка 4.6). Данните от *in vitro* и *in vivo* изследванията за мутагенност показват, че в условията на клинично приложение кандесартан няма мутагенна или кластогенна активност. Няма данни за канцерогенност.

Амлодипин

Репродуктивна токсикология

Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват отлагане на датата на раждане, удължен процес на раждане и намалено оцеляване на потомството при дози приблизително 50 пъти по-големи от максимално препоръчаните дози при хора въз основа на mg/kg.

Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета при плъхове, лекувани с амлодипин (мъжки - 64 дни и женски - 14 дни преди оплождането) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчвана доза при хора от 10 mg въз основа на mg/m²). В друго проучване на плъхове, при което мъжки плъхове са лекувани с амлодипинов безилат в продължение на 30 дни в дози сравними с тези при хора въз основа на mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижена плътност на спермата и броя на зрели сперматиди и сертолиевы клетки.

Канцерогенност, мутагенност

Няма доказателства за канцерогенност при плъхове и мишки, лекувани с амлодипин в диетата в продължение на 2 години, при концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/дневно. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове - два пъти* препоръчаната максимална клинична доза от 10 mg въз основа на mg/m²) е била близка до максимално поносимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват ефекти, свързани с лекарството, нито на генно, нито на хромозомно ниво.

*Изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Кармелоза калций

Макрогол Тип 8000

Хидроксипропилцелулоза/тип: EXF (250-800 cps (за 10% разтвор))

Хидроксипропилцелулоза/тип: LF (65-175 cps (за 5% разтвор))

Магнезиев стеарат



Обвивка на капсулата (8 mg/ 5 mg):

Хинолиново жълто (E 104)

Железен оксид жълт (E 172)

Титанов диоксид (E 171)

Желатин

Обвивка на капсулата (16 mg/ 5 mg):

Хинолиново жълто (E 104)

Титанов диоксид (E 171)

Желатин

Мастило (16 mg/ 5 mg):

Шеллак (E904)

Железен оксид, черен (E172)

Пропиленгликол

Амониев разтвор, концентриран

Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ОПА/Алуминий/PVC/Алуминиево фолио в картонена опаковка.

Опаковката съдържа 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Репидо AM 8 mg/ 5 mg - Per. №:20160373

Репидо AM 16 mg/ 5 mg - Per. №: 20160375

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



Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2016
Дата на последно подновяване: 12 юли 2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
12/2024

