

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110676/77
Разрешение №	69461-8 18-07-2025
BG/MA/MP -	
Одобряване №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕПИДО 8 mg таблетки
REPIDO 8 mg tablets

РЕПИДО 16 mg таблетки
REPIDO 16 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil).
Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка Репидо 8 mg съдържа 129,80 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Репидо 16 mg съдържа 121,80 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Репидо 8 mg таблетки са бели, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта и релефна маркировка С8, разположени на една и съща страна.

Репидо 16 mg таблетки са бели, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта и релефна маркировка С16, разположени на една и съща страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози .

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Репидо е показан за:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни
- Лечение на възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна функция (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$), когато ACE инхибитори не се понасят, или като допълваща терапията към ACE инхибитори при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, въпреки оптималната терапия, когато минералкортикоидни рецепторни антагонисти не се понасят (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка при хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза на Репидо е 8 mg веднъж дневно. Максимален антихипертензивен ефект се достига до 4 седмици след началото на лечението. При някои пациенти, при които кръвното налягане не е адекватно контролирано, дозата може да се увеличи до 16 mg веднъж дневно или до максимално 32 mg веднъж дневно . Лечението трябва да се коригира според повлияването на кръвното налягане.



Репидо може да се приема с други антихипертензивни средства. Добавянето на хидрохлоротиазид предизвиква адитивен антихипертензивен ефект при различните дози Репидо (вижте точка 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Пациенти в старческа възраст:

Не е необходимо начално коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с намален вътресъдов обем

Може да се обмисли приложение на начална доза от 4 mg при пациенти с риск от хипотония, като например пациенти, при които има вероятност обемът да е намален (вж. също 4.4).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Началната доза при пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти на хемодиализа, е 4 mg. Дозата трябва да се титрира според повлияването. Опитът при пациенти с много тежко или бъбречно увреждане в терминален стадий (креатининов клирънс <15 ml/min) е ограничен, (вж. точка 4.4.)

Пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва първоначална доза от 4 mg веднъж дневно. Дозата трябва да се коригира според повлияването. Репидо е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вижте точка 4.3 и 5.2).

Чернокожи пациенти

Антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти. Поради това, при чернокожи в сравнение с нечернокожи пациенти може по-често да е необходимо повишаване на дозата на Репидо и да се прилага комбинирана терапия с цел контролиране на кръвното налягане (вж. точка 5.1).

Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчвана начална доза Репидо е 4 mg веднъж дневно. Повишаването на дозата до таргетната доза от 32 mg веднъж дневно (максимална доза) или до най-високата поносима доза се извършва чрез удвояване на дозата на интервали от най-малко две седмици (вижте точка 4.4).

Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва винаги да включва и оценка на бъбречната функция, включително проследяване на серумния креатинин и калий.

Репидо може да се прилага едновременно с друго лечение за сърдечна недостатъчност, включително АСЕ инхибитори, бета-блокери, диуретици и дигиталис или комбинация от тези лекарствени продукти. Репидо може да се прилага с друго лечение за сърдечна недостатъчност, включително АСЕ инхибитори, бета блокери, диуретици и дигиталис или комбинация от тези лекарствени продукти. Репидо може да се прилага заедно с АСЕ инхибитор при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност въпреки оптималната стандартна терапия за сърдечна недостатъчност, когато минералкортикоидни рецепторни антагонисти не се понасят.

Комбинацията от АСЕ инхибитор, калий-съхраняващ диуретик и Репидо не се препоръчва и трябва да се обмисля само след внимателна оценка на възможните ползи и рискове (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Специални групи пациенти

Не е необходимо начално коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст или пациенти с намален вътресъдов обем, бъбречно увреждане или леко до умерено чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Не е установена безопасността и ефикасността на кандесартан при деца под 18 години при лечение на хипертония или сърдечна недостатъчност. Няма налични данни за това.



Начин на приложение

Перорално приложение.

Репидо трябва да се приема веднъж дневно с или без храна.

Бионаличността на кандесартан не се повлиява от приемането на храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към кандесартан цилексетил или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза;
- Едновременната употреба на кандесартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Както при други лекарства, които инхибират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да се очакват промени в бъбречната функция при чувствителни пациенти, лекувани с Репидо. Когато Репидо се прилага при пациенти с хипертония, които имат бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на стойностите на серумния калий и креатинина. Има ограничен опит при пациенти с много тежко бъбречно увреждане или бъбречно увреждане в терминален стадий (креатининов клирънс $< 15 \text{ ml/min}$). При тези пациенти дозата на Репидо трябва внимателно да се титрира, като стриктно се следи кръвното налягане.

Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва периодично изследване на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст -75 години или по-възрастни, и при пациенти с увредена бъбречна функция.

По време на титриране на дозата на Репидо, се препоръчва проследяване на серумния креатинин и калия. Клиничните изпитвания при сърдечна недостатъчност не са включвали пациенти със серумен креатинин $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dL}$).

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 комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Комбинирана терапия с АСЕ-инхибитор при сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши, когато кандесартан се прилага едновременно с АСЕ инхибитор. Тройната комбинация от АСЕ инхибитор, антагонист на минералкортикоидните рецептори и кандесартан също така не се препоръчва. Прилагането на те тези комбинации трябва да става под стриктен лекарски контрол и редовно проследяване на бъбречната функция, нивата на електролитите и кръвното налягане. Не трябва да се прилагат АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.



Хемодиализа

По време на диализа кръвното налягане може да бъде особено чувствително към блокада на AT_1 рецепторите, поради намален плазмен обем и активиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система. Следователно, дозата на Репидо трябва да се титрира внимателно, като стриктно се проследява кръвното налягане на пациентите на хемодиализа.

Стеноза на бъбречната артерия

Лекарствени продукти, които влияят на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), може да повишат кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията към единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

Няма опит по отношение на приложението на кандесартан при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация.

Хипотония

По време на лечението с Репидо при пациенти със сърдечна недостатъчност може да възникне хипотония. Това може да се случи също и при пациенти с хипертония, при които има намаление на вътресъдовия обем, като например пациенти, приемащи високи дози диуретици. При започване на лечението трябва да се внимава и трябва да се направи опит за коригиране на хиповолемията.

Анестезия и оперативно лечение

По време на анестезия и оперативна намеса на пациенти, лекувани с антагонисти на ангиотензин, може да възникне хипотония поради блокада на ренин-ангиотензин системата.

Много рядко, хипотонията може да бъде тежка, така че да се наложи приложението на интравенозни течности и/или вазопресори.

Стеноза на аортната и митралната клапа (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

Както и при другите вазодилататори, необходимо е специално внимание при пациенти, страдащи от хемодинамично значима стеноза на аортната и митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Поради това приложението на Репидо не се препоръчва.

Хиперкалиемия

Едновременното приложение на Репидо с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които може да повишат стойностите на калия (напр. хепарин) може да доведе до повишаване на серумния калий при пациенти с хипертония. Серумните нива на калий трябва редовно да се проследяват при необходимост.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с Репидо възникне хиперкалиемия.

Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий. Не се препоръчва комбинацията на АСЕ инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (например спиронолактон) и Репидо и трябва да се прилага само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове.

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти кандесартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане, 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.

Общи предупреждения

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване, което е първопричинно, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с други лекарствени продукти, които влияят на тази система, се свързва с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко, с остра бъбречна недостатъчност. Вероятността от появата на подобни ефекти не може да се изключи при лечение с ангиотензин II антагонисти. Както при всяко друго антихипертензивно средство, прекомерното намаление на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично мозъчно-съдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Антихипертензивният ефект на кандесартан може да бъде засилен от приема на други лекарства, понижаващи кръвното налягане, независимо дали са предписани като антихипертензивни или заради други показания.

Бременност

Не трябва да се започва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти не се смята за особено важна, при пациентките, които планират да забременеят трябва да се направи промяна в терапията, като се назначи алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да се спре и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

При пациентки след менархе вероятността за бременност трябва да се проверява редовно. Трябва да се дава подходяща информация и/или да се вземат предпазни мерки за предотвратяване на риска за експозиция по време на бременност (вижте точка 4.3 и 4.6).

Репидо съдържа лактоза и натрий.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Веществата, които са изследвани при клинични фармакокинетични проучвания включват хидрохлоротиазид, варфарин, дикоксин, перорални контрацептиви (например етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид, нифедипин и еналаприл. Не са открити значими фармакокинетични взаимодействия с тези лекарствени продукти.

Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които повишават стойностите на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий. Трябва стойностите на серумния калий да се проследяват, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Обратими повишения в концентрациите на серумния литий са докладвани по време на едновременното приложение на литий с АСЕ инхибитори. Подобен ефект може да настъпи и с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Не се препоръчва приложението на кандесартан. Ако тази комбинация се счита за необходима, препоръчва се внимателно проследяване на нивата на серумния литий.



Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина > 3 g ден) и неселективни нестероидни противовъзпалителни средства), може да се получи отслабване на антихипертензивния ефект.

Както при ACE инхибиторите, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до увеличен риск от влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност и увеличаване на серумния калий, особено при пациенти с влошена от преди това бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено при пациенти в старческа възраст.

Пациентите трябва да се хидратират достатъчно и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започването на едновременна терапия и периодично след това.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин--ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например 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).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II антагонисти е противопоказна през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; въпреки това, не може да се изключи леко увеличение на риска. Макар че няма контролирани епидемиологични данни за риска при ангиотензин II рецепторните инхибитори, за този клас лекарства може да съществува подобен риск. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин рецепторни блокери не се смята за особено важна, при пациентките, които планират да забременеят, трябва да се направи промяна в терапията, като се назначи алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност.

Когато бременността е диагностицирана, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва незабавно да се спре и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на ангиотензин II антагонисти през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също и 5.3).

Ако експозицията на ангиотензин II антагонисти е започнала от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Деца, чиито майки са приемали ангиотензин II антагонисти, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма информация за употребата на Репидо по време на кърмене, не се препоръчва приемането му в този период, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установени профили на безопасност, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Няма проучвания за влиянието на кандесартан върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има предвид, че по време на лечението с Репидо може да възникнат замайване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечение на хипертония

При контролирани клинични изпитвания нежеланите лекарствени реакции са били леки и преходни. Общата честота на нежеланите лекарствени реакции не показва връзка с дозата или възрастта. Броят на случаите на прекъсване на лечението поради нежелани лекарствени реакции е подобен при кандесартан цилексетил (3,1%) и плацебо (3,2%).

При обобщен анализ на данни от клинични изпитвания при пациенти с хипертония, при кандесартан цилексетил честотата на нежеланите лекарствени реакции е била най-малко с 1% по-висока от честотата, наблюдавана при плацебо. Поради това определяне, най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са били замаяност/вертиго, главоболие и респираторни инфекции.

Таблицата по-долу представя нежеланите реакции от клинични проучвания и постмаркетингов опит:

Честотата нежеланите реакции е:

Много чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$, до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, до $<1/100$); редки ($\geq 1/10000$, до $<1/1000$); много редки ($<1/10000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системно - органи класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Респираторна инфекция
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	Замаяност/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене, интестинален ангиоедем
	С неизвестна честота	диария
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем, обрив, уртикария, сърбеж
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 предразположени пациенти (вижте точка 4.4)

Лабораторни изследвания



По принцип не е открито клинично значимо повлияване на рутинните лабораторни показатели от кандесартан цилексетил. Както при другите инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, наблюдавано е слабо понижение на хемоглобина.

Обикновено не е необходимо рутинно проследяване на лабораторните показатели при пациенти, които приемат Репидо. Обаче, при пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва периодично проследяване на стойностите на серумния калий и креатинина.

Педиатрична популация

Безопасността на кандесартан цилексетил е наблюдавана по време на 4-седмично проучване за ефикасността и по време на едногодишно отворено проучване при 255 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до < 18 години (вж. точка 5.1). При почти всички системно-органи класове честотата на нежелани реакции при деца са в обхвата на чести/нечести. Докато видът и тежестта на нежеланите реакции са сходни с тези при възрастни (вижте таблицата по-горе), честотата на всички нежелани реакции е по-висока при деца и юноши, особено при следните:

- Главоболіе, замаяност и инфекции на горните дихателни пътища са „много чести“ (напр. $\geq 1/10$) при деца и „чести“ ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при възрастни.
- Кашлица е с честота „много чести“ (напр. $\geq 1/10$) при деца и много редки ($< 1/10,000$) при възрастни.
- Обрив е с честота „чести“ (напр. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при деца и много редки ($< 1/10,000$) при възрастни.
- Хиперкалиемия, хипонатриемия и нарушена чернодробна функция са „нечести“ ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$) при деца и много редки ($< 1/10,000$) при възрастни.
- Синусова аритмия, назофарингит, висока температура са „чести“ ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и орофарингеална болка е с честота „много чести“ (напр. $\geq 1/10$) при деца, но не са докладвани при възрастни. Те обаче са преходни и често срещани в детството.

Профилът на безопасност на кандесартан цилексетил при педиатрични пациенти не се различава от профила на безопасност при възрастни.

Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите лекарствени реакции на кандесартан цилексетил при пациенти със сърдечна недостатъчност съответства на фармакологичните свойства на лекарството и на здравното състояние на пациентите. В клиничната програма CHARM, сравняваща кандесартан цилексетил в дози до 32 mg ($n = 3\,803$) с плацебо ($n = 3\,796$), 21,0% от пациентите в групата с кандесартан цилексетил и 16,1% от групата с плацебо са преустановили лечението поради нежелани лекарствени реакции. Често наблюдаваните нежелани реакции са били хиперкалиемия, хипотония и бъбречно увреждане. Тези събития са били най-чести при пациенти над 70 години, при диабетици, или при индивиди, които приемат други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин алдостероновата система, особено ACE инхибитори и/или спиронолактон.

Таблицата представя нежелани реакции от клинични проучвания и постмаркетингов опит.

Системно-органи класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, неутропения и агранулоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия
	Много редки	Хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Много редки	Замаяност, главоболіе



Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене, интестинален ангиоедем
	С неизвестна честота	диария
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем, обрив, уртикария, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болка в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при чувствителни пациенти (вижте точка 4.4)

Лабораторни изследвания:

При сърдечна недостатъчност чести реакции са хиперкалиемия и бъбречно увреждане при пациенти, лекувани с кандесартан цилексетил.

Препоръчва се периодично проследяване на серумния креатинин и калий (вижте точка 4.4).

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:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Въз основа на фармакологични съображения, се счита, че най-вероятно основната проява на предозиране ще бъде симптоматична хипотония и замаяване. При отделните съобщения за предозиране (с до 672 mg кандесартан цилексетил) пациентите са се възстановили без проблеми.

Лечение

Ако се появи симптоматична хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се проследяват жизнените показатели. Пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазменият обем чрез инфузия, например на изотоничен физиологичен разтвор. Може да се приложат симпатомиметични лекарствени продукти, ако гореспоменатите мерки не са достатъчни. Кандесартан цилексетил не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Антагонисти на ангиотензин II, самостоятелно АТС код C09CA06

Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови нарушения. Той играе важна роля и в патогенезата на органната хипертрофия и увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II, като вазоконстрикция, стимулиране на алдостерона, регулиране на солевата и водната хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж се медираат чрез рецептор от тип I (AT1).

Кандесартан цилексетил е прекурсор, подходящ за перорално приложение. Чрез естерна хидролиза по време на абсорбцията от стомашно-чревния тракт той бързо се превръща в активното вещество кандесартан.

Кандесартан е антагонист на ангиотензин II рецепторите, селективен за AT1 рецепторите, който се свързва здраво с рецептора и се дисоциира бавно. Той няма агонистично действие. Кандесартан не инхибира ACE (ангиотензин-конвертиращия ензим), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Няма ефект върху ACE и не потенцира брадикинина или субстанция Р. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан цилексетил с ACE инхибитори, честотата на кашлица е била по-ниска при пациентите, приемащи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които се знае, че имат важно значение за регулирането на сърдечносъдовата дейност. Антагонизмът на ангиотензин II (AT1) рецепторите води до свързано с дозата повишение на стойностите на плазмения ренин, стойностите на ангиотензин I и ангиотензин II и до понижение на плазмените концентрации на алдостерон.

Хипертония

При хипертония кандесартан причинява дозозависимо, продължително намаление на артериалното налягане. Антихипертензивното действие се дължи на намаленото системно периферно съпротивление, без рефлекторно увеличаване на сърдечната честота.

Няма признаци за сериозна или прекомерна хипотензия след първата доза или rebound ефект след преустановяване на лечението.

След прилагане на еднократна доза на кандесартан цилексетил, началото на антихипертензивния ефект обикновено настъпва в рамките на 2 часа. При продължително лечение, максимално намаляване на кръвното налягане при каквато и да е доза обикновено се постига в рамките на четири седмици и се поддържа по време на продължително лечение. Според мета-анализ, средният допълнителен ефект от увеличаване на дозата от 16 mg на 32 mg веднъж дневно е малък. Като се има предвид вариабилността между отделните индивиди, при някои пациенти може да се очаква ефект над средния. Приложението на кандесартан цилексетил веднъж дневно осигурява ефективно и плавно намаляване на кръвното налягане в продължение на 24 часа, с малка разлика между максималния и минималния ефект през интервала на дозиране. Антихипертензивният ефект и поносимостта на кандесартан и лозартан са сравнени при две рандомизирани, двойно-слепи изпитвания при общо 1 268 пациенти с лека до умерена хипертония. Минималното намаляване на кръвното налягане (систолично/диастолично) е 13,1/10,5 mm Hg при кандесартан цилексетил 32 mg веднъж дневно и 10,0 /8,7 mm Hg при лозартан калий 100 mg веднъж дневно (разлика в намаляването на кръвното налягане 3,1/1,8 mm Hg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$). Най-честите нежелани лекарствени реакции са респираторна инфекция (кандесартан 6,6%, лозартан 8,9%), главоболие (кандесартан 5,8%, лозартан 5,6%) и замаяване (кандесартан 4,4%, лозартан 1,9%). Когато кандесартан цилексетил се прилага заедно с хидрохлоротиазид, намаляването на артериалното налягане е адитивно. Едновременното приложение на кандесартан цилексетил с амлодипин или фелодипин води до повишаване на антихипертензивния ефект.



Лекарствените продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, имат по-слабо изразен антихипертензивен ефект при чернокожи пациенти (тази популация обикновено е с ниско ниво на ренин) в сравнение с нечернокожи пациенти. Това се отнася също и за кандесартан цилексетил. При открито клинично изпитване, при което са участвали 5 156 пациенти с диастолична хипертония, намаляването на кръвното налягане по време на лечение с кандесартан цилексетил е значимо по-малко при чернокожи в сравнение с нечернокожи пациенти (14,4/10,3 mm Hg спрямо 19,0/12,7 mm Hg, $p < 0,0001$).

Кандесартан увеличава бъбречния кръвоток и или не влияе, или увеличава скоростта на гломерулна филтрация, като бъбречното съдово съпротивление и филтрационната фракция се намаляват. При 3-месечно клинично изпитване, в което са участвали пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивното лечение с кандесартан цилексетил е намалило екскрецията на албумин с урината (съотношение албумин/креатинин средно 30%, 95% доверителен интервал 15-42%).

Понастоящем няма данни за влиянието на кандесартан цилексетил върху прогресирането на диабетната нефропатия.

Ефектите на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно, върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност са оценени при рандомизирано клинично изпитване, в което са участвали 4 937 пациенти в старческа възраст (на възраст 70-89 години; 21% на възраст 80-или повече години) с лека до умерена хипертония, проследявани средно 3,7 години (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Пациентите са приемали кандесартан цилексетил или плацебо с добавяне на друго антихипертензивно лечение според нуждите. Кръвното налягане е намалено от 166/90 на 145/80 mm Hg в групата с кандесартан цилексетил и от 167/90 на 149/82 mm Hg в контролната група. Няма статистически значима разлика в първичната крайна точка, големите сърдечносъдови инциденти (сърдечно-съдова смъртност, нелетален инсулт и нелетален инфаркт на миокарда). Наблюдавани са 26,7 събития на 1000 пациенто-години в групата с кандесартан цилексетил спрямо 30,0 събития на 1000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, $p = 0.19$).

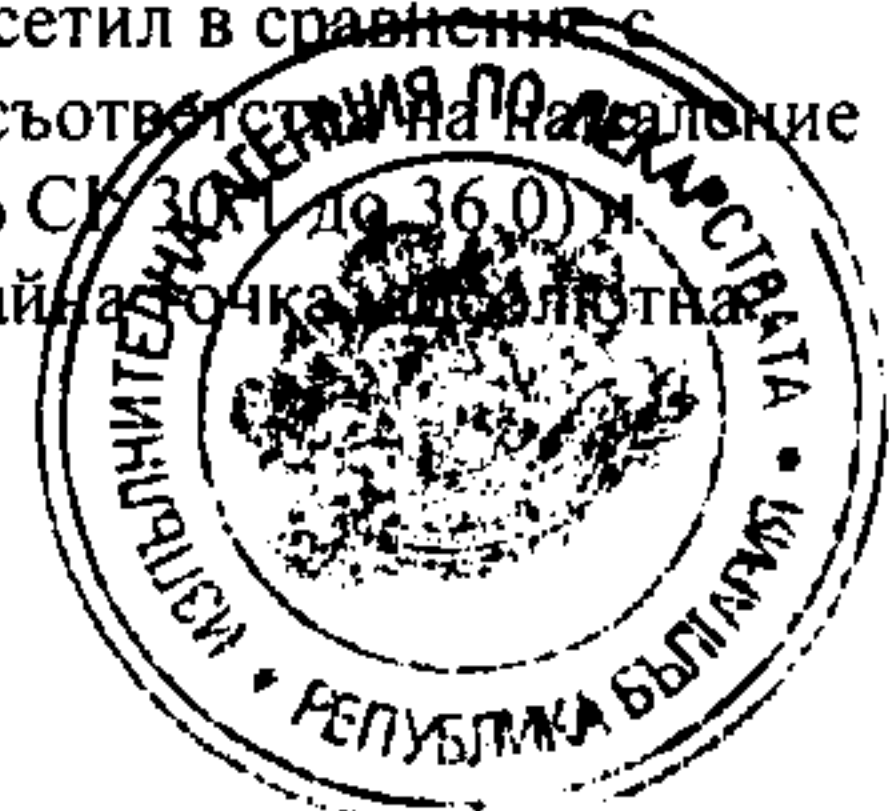
Сърдечна недостатъчност

Лечението с кандесартан цилексетил намалява смъртността, намалява случаите на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност и подобрява симптомите при пациенти с левокамерна систолна дисфункция, както показват резултатите от програмата CHARM (Candesartan cilexetil in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) (Кандесартан цилексетил при сърдечна недостатъчност - оценка на намаляването на смъртността и заболяемостта).

Тази програма за мултинационални, плацебо-контролирани, двойно-слепи клинични изпитвания при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) с II до IV функционален клас по NYHA се състои от три отделни изпитвания: CHARM-Alternative ($n = 2\,028$) при пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) 40%, нелекувани с ACE инхибитор поради непоносимост (предимно дължаща се на кашлица, 72%), CHARM-Added ($n = 2\,548$) при пациенти с ЛКФИ 40%, лекувани с ACE инхибитор, и CHARM-Preserved ($n = 3\,023$) при пациенти с ЛКФИ >40%.

Пациентите с оптимална терапия на ХСН при изходното ниво са рандомизирани (разпределени на случаен принцип) в група с плацебо или кандесартан цилексетил (с постепенно повишение на дозата от 4 mg или 8 mg веднъж дневно до 32 mg веднъж дневно или до най-високата поносима доза, средна доза от 24 mg) и са проследявани в продължение на средно 37,7 месеца. След 6-месечно лечение 63% от пациентите, все още приемащи кандесартан цилексетил (89%), са достигнали целевата доза от 32 mg.

При CHARM-Alternative, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е значимо намалена при кандесартан цилексетил в сравнение с плацебо (рисков коефициент (HR) 0,77(95% CI 0,67-0,89, $p < 0,001$). Това съответства на намаление на относителния риск с 23%. Пациенти на кандесартан са били 33% (95% CI:30,1 до 36,0) и пациенти на плацебо 40% (95%CI:37,0 до 43,1), които са били на тази крайна точка.



разлика 7% (95% CI: 1.2 до 2,8). Четиринадесет пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на пациент от сърдечносъдово събитие или хоспитализирането му за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност по всякакви причини или първа хоспитализация поради ХСН е също значимо намалена при кандесартан цилексетил (HR 0,80, 95% CI 0,70-0,92, $p=0,001$). Пациенти на кандесартан са били 36,6% (95% CI: 10,3 до 1,8). И двете компоненти на тези съставни крайни точки — смъртността и заболяемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятните ефекти на кандесартан цилексетил. Лечението с кандесартан цилексетил е довело до подобряване на функционалния клас по NYHA ($p=0,008$).

В CHARM-Added, съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е значимо намалена при кандесартан цилексетил в сравнение с плацебо (HR 0,85, 95% CI 0,75-0,96, $p=0,011$). Това съответства на намаляване на относителния риск с 15%. Пациентите на кандесартан са били 37,9% (95% CI: 35,2 до 40,6) и пациенти на плацебо 42,3% (95% CI: 39,6 до 45,1) изпитали крайна точка, абсолютна разлика 4,4% (95% CI: 8,2 до 0,6). Двадесет и трима пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на пациент от сърдечно-съдово събитие или хоспитализирането му за лечение на сърдечна недостатъчност. Съставната крайна точка от смъртност поради всякаква причина или първа хоспитализация поради ХСН е също значимо намалена при кандесартан цилексетил (HR 0,87, 95% CI 0,78-0,98, $p=0,021$). И двете компоненти на тези съставни крайни точки — смъртността и заболяемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятните ефекти на кандесартан цилексетил. Лечението с кандесартан цилексетил е довело до подобряване на функционалния клас по NYHA ($p=0,020$).

В CHARM-Preserved, не е постигнато статистически значимо намаляване на съставната крайна точка от сърдечно-съдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН (HR 0,89, 95% CI 0,77-1,03, $p=0,118$).

Смъртността поради всякакви причини не е статистически значима при изследванията отделно при всяко от трите изпитвания CHARM. Обаче, смъртността поради всякакви причини е изследвана и при обобщените данни от популациите, CHARM-Alternative и CHARM-Added (HR 0,88, 95% CI 0,79-0,98, $p=0,018$) и при трите изпитвания (HR 0,91, 95% CI 0,83-1,00, $p=0,055$).

Благоприятните ефекти на кандесартан цилексетил върху сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализацията поради ХСН са сходни, независимо от възрастта, пола и съпътстващото медикаментозно лечение. Кандесартан цилексетил е ефективен и при пациенти, приемащи едновременно бета-блокери и ACE инхибитори, и има полза, независимо дали пациентите са приемали ACE инхибитори в целевата доза, препоръчвана от указанията за лечение.

При пациентите с ХСН и потисната систолна функция на лявата камера (левокамерна фракция на изтласкване, ЛКФИ 40%), кандесартан цилексетил намалява системното съдово съпротивление и налягането в крайните белодробни капиляри, повишава активността на плазмения ренин и концентрацията на ангиотензин II и намалява стойностите на алдостерона.

Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

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 Министерството на 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 мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на



ефекторни 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 последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно 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 точки) 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. Като 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След перорално приложение, кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. Абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40% след приложение на разтвор за перорално приложение на кандесартан цилексетил. Относителната бионаличност на таблетната форма в сравнение със същия разтвор за перорално приложение е приблизително 34% с много малка вариабилност. Следователно, изчислената абсолютна бионаличност на таблетката е 14%. Средната максимална серумна концентрация (C_{max}) се достига 3-4 часа след приема на таблетката. Серумните концентрации на кандесартан нарастват линейно с увеличаване на дозите в терапевтичните дозови граници. Не са наблюдавани междуполови различия във фармакокинетиката на кандесартан. Площта под кривата серумна концентрация/ време (AUC) на кандесартан не се влияе значимо от храна. Кандесартан се свързва с плазмените протеини във висока степен (над 99%). Привидният обем на разпределение на кандесартан е 0,1 L/kg. Бионаличността на кандесартан не се влияе от храна.

Метаболизъм и елиминиране

Кандесартан се елиминира предимно в непроменена форма с урината и жлъчката и само в малка степен се елиминира чрез чернодробен метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействия не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на данни получени от проучвания ин витро, не се очаква да възникнат взаимодействия ин vivo с лекарства, чийто метаболизъм е свързан с цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP1A6, CYP1A9, CYP1A19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният елиминационен полуживот на кандесартан е приблизително 9 часа. Няма кумулиране след многократно приложение.

Общият плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, като бъбречният клирънс е около 0,19 ml/min/kg. Елиминирането на кандесартан през бъбреците се осъществява и чрез гломерулна филтрация и чрез активна тубулна секреция. След перорално приложение на 14C-белязан кандесартан цилексетил, приблизително 26% от дозата се екскретира в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, а приблизително 56% от дозата се открива във фекалите като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

Фармакокинетика при специални популации



При лица в старческа възраст (над 65 години) Стах и А U C на кандесартан се увеличават приблизително с 50% и 80% съответно в сравнение с млади индивиди. Повлияването на кръвното налягане и честотата на нежеланите лекарствени реакции, обаче, са подобни след определена доза кандесартан при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане Стах и АUC на кандесартан се повишават при многократно приложение съответно с приблизително 50% и 70%, но времето на полуживот $t_{1/2}$ не се променя в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Съответстващите промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са приблизително 50% и 110%, съответно.

Терминалното $t_{1/2}$ на кандесартан приблизително се удвоява при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

АUC на кандесартан при пациенти на хемодиализа е подобна на тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

При две проучвания, включващи пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е наблюдавано 2% увеличение на АUC на кандесартан при едното и 80 % при другото проучване (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на таргетните органи при клинично приложими дози. При предклинични изпитвания за безопасност кандесартан е оказал въздействие върху бъбреците и параметрите на червените кръвни клетки след приложение във високи дози при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква намаление на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). Въздействието върху бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дистензия, базофилни тубули; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) са предизвикани от кандесартан, което може да е резултат от хипотензивния ефект, водещ до промени на бъбречната перфузия. Освен това, кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юктагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на кандесартан. При терапевтични дози кандесартан при хора хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юктагломерулни клетки изглежда няма никакво значение.

Наблюдавана е фетотоксичност при късна бременност (вж. точка 4.6). Данни от проучванията на мутагенността *in vitro* и *in vivo* показват, че кандесартан няма мутагенна и л и кластогенна активност в условията на клинична употреба. Няма данни за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Триетил цитрат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява под 25 ° C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC-PVDC/Алуминий блистер

Видове опаковки:

8/16 mg: 7, 7x1 таблетки (единична дозова единица) 10, 10x1 таблетки (единична дозова единица) 14, 14x1 таблетки (единична дозова единица), 28, 28x1 таблетки (единична дозова единица), 30, 30x1 таблетки (единична дозова единица) 50, 50x1 таблетки (единична дозова единица) 56, 56x1 таблетки (единична дозова единица) 90, 90x1 таблетки (единична дозова единица) 98, 98x1 таблетки (единична дозова единица) 100, 100 x1 таблетки (единична дозова единица), 112, 112x1 таблетки (единична дозова единица) 126, 126x1 таблетки (единична дозова единица) 140, 140x1 таблетки (единична дозова единица) 154, 154x1 таблетки (единична дозова единица), 168, 168x1 таблетки (единична дозова единица), 182, 182x1 таблетки (единична дозова единица), 196, 196x1 таблетки (единична дозова единица).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните 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 8 mg: Регистрационен №: 20110676

Репидо 16 mg: Регистрационен №: 20110677

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

Дата на първо разрешаване: 10.11.2011

Дата на последно подновяване: 22.12.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2025

