

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Репидо моно 8 mg таблетки
Repido mono 8 mg tablets

Репидо моно 16 mg таблетки
Repido mono 16 mg tablets

Репидо моно 32 mg таблетки
Repido mono 32 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250159160161
Разрешение №	24-09-2025
ВГ/МА/МР	69885-7
Одобрение №/.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil).
Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil).
Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил (candesartan cilexetil).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка Репидо моно 8 mg съдържа: 51,99 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка Репидо моно 16 mg съдържа: 103,98 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка Репидо моно 32 mg съдържа: 207,95 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Репидо моно 8 mg: Кръгли таблетки с приблизителен диаметър 6,4 mm, розов цвят (нееднороден с възможни малки петна от по-тъмен или бял цвят) с делителна черта на едната страна и "8" на другата.

Репидо моно 16 mg: Кръгли таблетки с приблизителен диаметър 7 mm, розов цвят (нееднороден с възможни малки петна от по-тъмен или бял цвят) с делителна черта на едната страна и "16" на другата.

Репидо моно 32 mg: Кръгли таблетки с приблизителен диаметър 9,5 mm, розов цвят (нееднороден с възможни малки петна от по-тъмен или бял цвят) с делителна черта на едната страна и "32" на другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Репидо моно е показан за:

- Лечение на есенциална хипертония при възрастни.
- Лечение на хипертония при деца и юноши на възраст от 6 до < 18 години.
- Лечение на възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна функция (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$), при непоносимост към ACE инхибитори, или като допълваща терапията към ACE инхибитори при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, въпреки оптималната терапия, когато пациентът има непоносимост към минералкортикоидни рецепторни антагонисти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировка при хипертония

Препоръчителната начална доза и обичайната поддържаща доза на Репидо моно 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 моно може да се приема с други антихипертензивни средства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Добавянето на хидрохлоротиазид, към различни дози Репидо моно, показва адитивен антихипертензивен ефект.

Пациенти в старческа възраст:

Не е необходимо коригиране на началната доза 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 вътресъдовият обем да е намален (вж. точка 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 бъбречно увреждане или такова 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 може да се коригира според повлияването. Репидо моно е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и/или холестаза (вж. 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 моно и да се прилага комбинирана терапия с цел контролиране на кръвното налягане (вж. точка 5.1).



Педиатрична популация

Деца и юноши на възраст 6 до < 18 години

Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно.

Пациенти с тегло <50 kg: При пациенти, чието кръвно налягане не се контролира достатъчно добре, дозата може да се повиши до не повече от 8 mg веднъж дневно.

Пациенти с тегло \geq 50 kg: При пациенти, чието кръвно налягане не се контролира достатъчно добре, дозата може да се повиши до 8 mg веднъж дневно и след това, ако е необходимо, до 16 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Дози над 32 mg не са проучвани при педиатрични пациенти.

Максимален антихипертензивен ефект се достига до 4 седмици след началото на лечението.

При деца с възможен намален интраваскуларен обем (напр. пациенти, лекувани с диуретици, особено пациенти с увредена бъбречна функция), лечението с Репидо моно трябва да започне под внимателно наблюдение и трябва да се обмисли по-ниска начална доза от общата начална доза, спомената по-горе (вж. точка 4.4).

Репидо моно не е проучван при деца със скорост на гломерулна филтрация (Glomerular Filtration Rate, GFR) под 30 ml/min/1,73 m² (вж. точка 4.4).

Чернокожи педиатрични пациенти

Антихипертензивният ефект на кандесартан е по-слаб при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти (вж. точка 5.1).

Деца на възраст под 1 година до < 6 години

- Безопасността и ефикасността при деца на възраст от 1 до < 6 години не са проучвани. Наличните данни са описани в точка 5.1, но не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.
- Репидо моно е противопоказан при деца под 1-годишна възраст (вж. точка 4.3).

Дозировка при сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчителна начална доза Репидо моно 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 (вж. 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 моно може да се прилага едновременно с друго лечение за сърдечна недостатъчност, включително ACE инхибитори, бета-блокери, диуретици и дигиталисови гликозиди или комбинация от тези лекарствени продукти. Репидо моно може да се прилага заедно с ACE инхибитор при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност въпреки оптималната стандартна терапия, когато е налице непоносимост към минералкортикоидни рецепторни антагонисти. Комбинацията от ACE инхибитор, калий-съхраняващ диуретик и Репидо моно 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 моно трябва да се приема веднъж дневно със или без едновременен прием на 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;
- Деца под 1-годишна възраст (вж. точка 5.3).
- Едновременната употреба на Репидо моно 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

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти (включително кандесартан цилексетил) (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 цилексетил трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

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 нарушена бъбречна 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.

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 моно.

Когато Репидо моно 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 ml/min). При тези пациенти дозата на Репидо моно 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 моно, се препоръчва проследяване на серумния креатинин и калия. Клиничните изпитвания при сърдечна недостатъчност не са включвали пациенти със серумен креатинин > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Педиатрична популация, включително педиатрични пациенти с бъбречно увреждане

Репидо моно не е проучван при деца със скорост на гломерулна филтрация под 30 ml/min/1,73 m² (вж. точка 4.2).

Съпътстващо лечение с АСЕ-инхибитори при сърдечна недостатъчност

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

Хемодиализа

По време на диализа кръвното налягане може да бъде особено чувствително към блокада на АТ₁ рецепторите, поради намален плазмен обем и активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Следователно, дозата на Репидо моно 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

Има ограничен клиничен опит по отношение на приложението на Репидо моно при пациенти с бъбречна трансплантация.

Хипотония

По време на лечението с Репидо моно 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.

При деца с възможен намален интраваскуларен обем (напр. пациенти, лекувани с диуретици, особено пациенти с увредена бъбречна функция), лечението с Репидо моно трябва да започне под внимателно наблюдение и трябва да се обмисли по-ниска начална доза (вж. точка 4.2).

Анестезия и оперативно лечение

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



Много рядко, хипотонията може да бъде толкова тежка, че да се наложи приложението на интравенозни течности и/или вазопресорна терапия.

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 моно не се препоръчва.

Хиперкалиемия

Съпътстващото приложение на Репидо моно с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които може да повишат стойностите на калия (напр. хепарин, котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол) 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 моно може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий. Комбинацията на АСЕ инхибитор, калий-съхраняващ диуретик (например спиронолактон) и Репидо моно не се препоръчва и трябва да се прилага само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове.

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 подлежащо бъбречно заболяване, 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.

Репидо моно съдържа лактоза и не трябва да се използва при пациенти с наследствена непоносимост към галактоза, специфична форма на лактазен дефицит или глюкозо/галактозна малабсорбция.

Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти не се смята за абсолютно необходима, 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 установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да се спрے и ако се сметне за уместно, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.4).



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 от експозиция по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Веществата, които са изследвани при клинични фармакокинетични проучвания включват хидрохлоротиазид, варфарин, дигоксин, 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. Стойностите на серумния калий трябва да се проследяват, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Обратими повишения в концентрациите и токсичността на серумния литий са съобщавани при съпътстващо приложение на литий с АСЕ инхибитори. Подобен ефект може да настъпи и с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Не се препоръчва съпътстващото приложение на кандесартан с литий. 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 АСЕ 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 съпътстващата терапия и периодично след това.

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

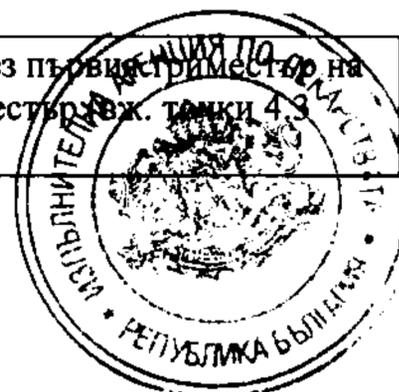
Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препоръчва през първото триместър на бременността (вж. точка 4.4) и е противопоказна през втория и третия триместър (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 антагонисти, за този клас лекарства може да съществува подобен риск. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти не се смята за абсолютно необходима, 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 се установи бременност, 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. точка 5.3).

В случай на експозиция на ангиотензин II антагонисти през втория или третия 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 моно 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. Все пак, трябва да се има предвид, че по време на лечението с Репидо моно може да възникнат замаяност 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 обединен анализ на данни от клинични изпитвания при пациенти с хипертония, нежеланите лекарствени реакции към кандесартан цилексетил са били дефинирани като такива с честота най-малко с 1% по-висока от честотата, наблюдавана при плацебо. Съгласно тази дефиниция, 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:

Дефинициите за честота на нежеланите реакции използвани в таблиците на точка 4.8 са:

много чести (> 1/10); чести ($\geq 1/100$, до < 1/10); нечести ($\geq 1/1\ 000$, до < 1/100); редки (> 1/10 000, до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Системо-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 (вж. точка 4.4)

Лабораторни изследвания

По принцип Репидо моно не повлиява клинично значимо рутинно изследваните лабораторни показатели. Както при други 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 моно. 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 при 255 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до < 18 години по време на 4-седмично клинично проучване за ефикасност и 1-годишно разслепено проучване (вж. точка 5.1). При почти всички различни системо-органи класове, честотата на нежеланите реакции при деца е в рамките на чести/нечести. Въпреки че естеството и тежестта на нежеланите реакции са сравними с тези, наблюдавани при възрастни (вж. таблицата по-горе), честотата на всички нежелани реакции е по-висока при деца и юноши, особено при:

- Главоболието, световъртежът и инфекцията на горните дихателни пътища са "много чести" (т.е. $\geq 1/10$) при деца и "чести" ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при възрастни.
- Кашлицата е "много честа" (т.е. $> 1/10$) при деца и "много рядка" ($< 1/10\ 000$) при възрастни.
- Обривът е "чест" (т.е. $\geq 0,1/100$ до $< 1/10$) при деца и "много рядък" ($< 1/10\ 000$) при възрастни.
- Хиперкалиемия, хипонатриемия и абнормна чернодробна функция са "чести" ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при деца и "много редки" ($< 1/10\ 000$) при възрастни.



- Синусова аритмия, назофарингит и пирексия са "чести" (т.е. > 1/100 до < 1/10), а орофарингеалната болка е "много честа" (т.е. $\geq 1/10$) при деца, но не се съобщава при възрастни.
Това обаче са преходни и често срещани детски заболявания.

Общият профил на безопасност на кандесартан цилексетил при педиатрични пациенти не се различава значимо от профила на безопасност при възрастни.

Лечение на сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите лекарствени реакции на Репидо моно 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. Най-често наблюдаваните нежелани реакции са били хиперкалиемия, хипотония и бъбречно увреждане. Тези нежелани реакции 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 по-долу представя нежелани реакции от клинични проучвания и постмаркетингов опит.

Системо-органични 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, главоболие
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиедем, 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 предразположени пациенти (вж. точка 4.4)



Лабораторни изследвания:

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

Препоръчва се периодично проследяване на серумния креатинин и калий (вж. 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 на:

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 отделни съобщения за предозиране (с до 672 mg кандесартан цилексетил) при възрастни, пациентите са се възстановили без усложнения.

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 симпатикомиметични 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, АТС код C09CA06

Механизъм на действие

Ангиотензин II е главният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе роля в патофизиологията на хипертонията, сърдечната недостатъчност и други сърдечно-съдови заболявания. Той също така играе 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 1 (AT₁).

Фармакодинамични ефекти

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



Кандесартан е ангиотензин II рецепторен антагонист, селективен за AT₁ рецепторите, който се свързва здраво с рецептора и се дисоциира бавно. Той няма агонистично действие.

Кандесартан не инхибира АСЕ (ангиотензин-конвертиращия ензим), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Няма ефект върху АСЕ и не потенцира брадикинина или субстанция Р. При контролирани клинични изпитвания, сравняващи кандесартан цилексетил с АСЕ инхибитори, честотата на кашлица е била по-ниска при пациентите, приемащи кандесартан цилексетил. Кандесартан не се свързва със и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които се знае, че имат важно значение за регулирането на сърдечносъдовата дейност. Антагонистичното действие по отношение 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 понижаване на плазмените концентрации на алдостерон.

Клинична ефикасност и безопасност

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 хипотония след първата доза или ефект на отнемането 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. Антихипертензивната ефикасност и поносимостта към кандесартан и лозартан са сравнени в две рандомизирани, двойно-слепи изпитвания при общо 1 268 пациенти с лека до умерена хипертония. Най-голямото понижаване 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 понижението на кръвното налягане 3,1/1,8 mm Hg, p<0,0001/p<0,0001).

Когато кандесартан цилексетил се прилага съпътстващо 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 отворено клинично изпитване, при което са участвали 5 156 пациенти с диастолична хипертония, понижението 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/p < 0,0001).

Кандесартан увеличава бъбречния кръвоток и или не влияе на, или увеличава скоростта на гломерулна филтрация, като в същото време намалява бъбречната въглехидратна и филтрационната фракция. В 3-месечно клинично проучване, в което са участвали пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия, антихипертензивното действие с



кандесартан цилексетил е намалило екскрецията на албумин с урината (съотношение албумин/креатинин средно 30%, 95% CI: 15-42%).

Понастоящем няма данни за влиянието на кандесартан цилексетил върху прогресията до диабетна нефропатия.

Ефектът на кандесартан цилексетил 8-16 mg (средна доза 12 mg) веднъж дневно, върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност е оценен в 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 събития (сърдечносъдова 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 1 000 пациенто-години в контролната група (относителен риск 0,89; 95% CI: 0,75-1,06; p = 0,19).

Комбинирането на ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен антагонист е проучено в две големи рандомизирани контролирани проучвания (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] и VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]).

ONTARGET е проучване при пациенти, които са имали анамнеза за сърдечносъдово или мозъчносъдово заболяване или които са имали захарен диабет тип 2 с данни за засягане на органи. VA NEPHRON-D е проучване на пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значимо по-добър ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите крайни точки и смъртността в сравнение с монотерапията, докато се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остра бъбречна недостатъчност и/или хипотония. Предвид общите фармакодинамични свойства, тези резултати са от значение и за други ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти.

Поради това ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е проучване за изследване на ползата от добавяне на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен антагонист при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдови заболявания или и двете. Това проучване е прекратено преждевременно поради повишен риск от нежелани събития. Както сърдечносъдовата смърт, така и апоплексията са числено по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а нежеланите събития и съответните сериозни нежелани събития (като хиперкалиемия, хипотония и бъбречно увреждане) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Педиатрична популация - хипертония

Антихипертензивните ефекти на кандесартан са оценени при деца с хипертония на възраст от 1 до < 6 години и от 6 до < 17 години в две рандомизирани, двойно-слепи 4-седмични многоцентрови проучвания на дозирането.

При деца на възраст от 1 до < 6 години, 93 пациенти, 74% от които с бъбречно заболяване, са рандомизирани да получават перорална суспензия на кандесартан цилексетил в доза от 0,05-0,30 mg/kg дневно.



или 0,40 mg/kg веднъж дневно. Основният метод за анализ е коефициентът на наклона на кривата на промяната в систолното кръвно налягане (СКН) като функция на дозата. СКН и диастолното кръвно налягане (ДКН) намаляват с 6,0/5,2 до 12,0/11,1 mmHg спрямо *изходното ниво* при трите дози кандесартан цилексетил. Въпреки това, тъй като няма плацебо група, степента на ефекта върху кръвното налягане е несигурна, което затруднява недвусмислената оценка на ползата и риска в тази възрастова група.

При деца на възраст от 6 до < 17 години, 240 пациенти са рандомизирани да получават или плацебо, или ниски, средни или високи дози кандесартан цилексетил в съотношение 1:2:2:2. За деца с тегло < 50 kg дозите на кандесартан цилексетил са 2, 8 или 16 mg веднъж дневно. За деца с тегло > 50 kg дозите на кандесартан цилексетил са били 4, 16 или 32 mg веднъж дневно. Като цяло дозите кандесартан намаляват систолно кръвно налягане в седнало положение (Sitting Systolic Blood Pressure, SiSBP) с 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) и диастолно кръвно налягане в седнало положение (Sitting Diastolic Blood Pressure, SiDBP) ($p = 0,0029$) с 6,6 mmHg спрямо *изходното ниво*. В групата на плацебо също има намаление от 3,7 mmHg в SiSBP ($p = 0,0074$) и 1,80 mmHg за SiDBP ($p = 0,0992$) спрямо *изходното ниво*. Въпреки големия плацебо ефект, всички отделни дози кандесартан (и всички общи дози) са значимо по-добри от плацебо. Максималният дозов отговор за понижаване на кръвното налягане при деца под и над 50 kg се постига при дози съответно от 8 mg и 16 mg и ефектът достига плато след тази точка.

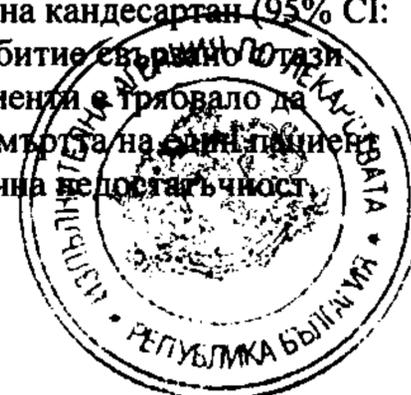
От участниците в проучването 47% са чернокожи пациенти и 29% са жени; средната възраст +/- стандартно отклонение (Standard Deviation, SD) е 12,9 +/- 2,6 години. При деца на възраст от 6 до < 17 години ефектът върху кръвното налягане е по-малък при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти.

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).

CHARM е програма за плацебо-контролирани, двойно-слепи клинични проучвания при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) с II-ри до IV-ти функционален клас по NYHA и се състои от три отделни проучвания: CHARM-Alternative ($n = 2\ 028$) при пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) $\leq 40\%$, нелекувани с ACE инхибитор поради непоносимост (предимно дължаща се на кашлица, 72%), CHARM-Added ($n = 2\ 548$) при пациенти с ЛКФИ $\leq 40\%$ и лекувани с ACE инхибитор, и CHARM-Preserved ($n = 3\ 023$) при пациенти с ЛКФИ $> 40\%$. Пациентите с оптимална терапия на ХСН на изходното ниво са рандомизирани (разпределени на случаен принцип) в група с плацебо или кандесартан цилексетил (с постепенно повишаване 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 сърдечносъдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН е значимо намалена при кандесартан цилексетил в сравнение с плацебо, коефициент на риска (Hazard Ratio, HR) 0,77 (95% CI: 0,67-0,89; $p < 0,001$). Това съответства на намаление на относителния риск с 23%. 33% от пациентите на кандесартан (95% CI: 30,1-36,0) и 44% от пациентите на плацебо (95% CI: 37,0-43,1), са имали събитие свързано с тази крайна точка, абсолютна разлика 7% (95% CI: 11,2-2,8). Четиринадесет пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на един 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; $p = 0,001$). 36,6% от пациентите на кандесартан (95% CI: 33,7-39,7) и 42,7% от пациентите на плацебо (95% CI: 39,6-45,8) са имали събитие свързано с тази крайна точка, абсолютна разлика 6% (95% CI: 10,3-1,8). И двете компоненти на тези съставни крайни точки – смъртността и заболяемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятния ефект 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 сърдечносъдова 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%. 37,9% от пациентите на кандесартан (95% CI: 35,2-40,6) и 42,3% от пациентите на плацебо (95% CI: 39,6-45,1) са имали събитие свързано с тази крайна точка, абсолютна разлика 4,4% (95% CI: 8,2-0,6). Двадесет и трима пациенти е трябвало да бъдат лекувани в продължение на цялото изпитване, за да се предотврати смъртта на един пациент от сърдечносъдово 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; $p = 0,021$). 42,2% от пациентите на кандесартан (95% CI: 39,5-45,0) и 46,1% от пациентите на плацебо (95% CI: 43,4-48,9) са имали събитие свързано с тази крайна точка, абсолютна разлика 3,9% (95% CI: 7,8-0,1). И двете компоненти на тези съставни крайни точки — смъртността и заболяемостта (хоспитализация поради ХСН) са допринесли за благоприятния ефект 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 сърдечносъдова смъртност или първа хоспитализация поради ХСН (HR 0,89; 95% CI: 0,77-1,03; $p = 0,118$).

Смъртността поради всякаква причина не е статистически значима, когато се изследва отделно във всяко от 3-те проучвания CHARM. Общата смъртност, обаче, също е изчислена и въз основа на сборни данни от CHARM-Alternative и CHARM-Added, (HR 0,88; 95% CI: 0,79-0,98; $p = 0,018$) и от всичките три проучвания, (HR 0,91; 95% CI: 0,83-1,00; $p = 0,055$).

Благоприятните ефекти на кандесартан цилексетил са сходни, независимо от възрастта, пола и съпътстващото медикаментозно лечение. Кандесартан цилексетил е ефективен и при пациенти, приемащи едновременно бета-блокери и АСЕ инхибитори, и полза има, независимо дали пациентите са приемали целевата доза АСЕ инхибитори, препоръчана в указанията за лечение.

При пациентите с ХСН и потисната систолна функция на лявата камера (левокамерна фракция на изтласкване, ЛКФИ $\leq 40\%$), 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.

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 прилагане 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 терапевтичния дозов диапазон. Не са наблюдавани междуполови различия във фармакокинетиката на кандесартан. Площта под кривата показваща серумната концентрация като функция на времето (AUC) на кандесартан не се влияе значимо от приема на храна.

Кандесартан се свързва с плазмените протеини във висока степен (> 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 преобразува посредством чернодробен метаболизъм (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействия не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Въз основа на данни получени от проучвания *in vitro*, не се очаква да възникнат взаимодействия *in vivo* с лекарства, чийто метаболизъм е свързан с цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) 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 единична доза ^{14}C -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 фекалиите като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

Фармакокинетика при специални популации

При лица в старческа възраст (> 65 години) C_{max} и AUC на кандесартан се увеличават приблизително с 50% и 80% съответно, в сравнение с по-млади лица. Повлияването на кръвното налягане и честотата на нежеланите лекарствени реакции, обаче, са подобни след определена доза кандесартан при млади пациенти и при пациенти 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 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.

AUC 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 AUC на кандесартан при едното проучване и 80% при другото (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на кандесартан са оценени при деца с хипертония на възраст от 1 до < 6 години и от 6 до < 17 години в две фармакокинетични проучвания с еднократна доза

При деца на възраст от 1 до < 6 години, 10 деца с тегло от 10 до < 25 kg са получили еднократна доза перорална суспензия от 0,2 mg/kg. Не е установена корелация между C_{max} и AUC по отношение на възрастта или теглото. Не са събрани данни за клирънс и следователно вероятността за връзка между клирънса и теглото/възрастта в тази популация е неизвестна.



При деца на възраст от 6 до < 17 години, 22 деца са получили таблетка от 16 mg като единична доза. Не е установена корелация между C_{max} и AUC с възрастта. Изглежда обаче, че теглото е в значима връзка със C_{max} ($p = 0,012$) и AUC ($p = 0,011$). Не са събрани данни за клирънс и следователно вероятността за връзка между клирънса и теглото/възрастта в тази популация е неизвестна.

Деца на възраст > 6 години са имали експозиция, сравнима с тази на възрастни, получаващи същата доза.

Фармакокинетиката на кандесартан цилексетил не е проучвана при педиатрични пациенти на възраст < 1 година.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на прицелните органи при клинично приложими дози. При високо дозови предклинични проучвания за безопасност кандесартан е оказал въздействие върху бъбреците и червените кръвни клетки при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква намаление на показателите свързани с 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 хипотоничния ефект, водещ до промени в бъбречната перфузия. Освен това, кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на кандесартан. При терапевтични дози на кандесартан при хора хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки изглежда няма някакво значение.

В предклинични проучвания с неонатални и млади плъхове с нормално кръвно налягане, кандесартан причинява намаляване на телесното тегло и теглото на сърцето. Смята се, че тези ефекти се дължат на фармакологичното действие на кандесартан, както е и при възрастни животни. При най-ниската доза от 10 mg/kg, експозицията на кандесартан е била между 12 и 78 пъти по-висока от нивата, установени при деца на възраст от 1 до < 6 години, получавали кандесартан цилексетил в доза от 0,2 mg/kg и 7 до 54 пъти по-висока от нивата, открити при деца на възраст от 6 до < 17 години, приемали доза от 16 mg кандесартан цилексетил. Тъй като в тези проучвания не е установено ниво без наблюдаван ефект (NOEL), границата на безопасност за ефекта върху теглото на сърцето и клиничната значимост на това откритие не са известни.

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 или кластогенна активност в условията на клинична употреба.

Няма данни за канцерогенност.

Системата ренин-ангиотензин-алдостерон играе важна роля във вътреутробното развитие на бъбреците. Доказано е, че блокадата на системата ренин-ангиотензин-алдостерон причинява анормално развитие на бъбреците при много млади мишки. Прилагането на лекарства, които действат директно върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон може да промени нормалното развитие на бъбреците. Следователно, деца под 1-годишна възраст не трябва да получават Ренило моно (вж. точка 4.3).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза
Кармелоза калций
Макрогол 8 000
Магнезиев стеарат
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лекарственият продукт се предлага:

По 100 таблетки в бутилка от HDPE с непрозрачна пластмасова капачка със защитен пръстен, съдържаща сушител силикагел, поставена в картонена кутия заедно с листовка за пациента.

По 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 таблетки в блистери от PVC/Alu, поставени в картонена кутия заедно с листовка за пациента.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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 моно 8 mg: Регистрационен №: 20250159
Репидо моно 16 mg: Регистрационен №: 20250160
Репидо моно 32 mg: Регистрационен №: 20250161



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

Дата на първо разрешаване: 20 май 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
03/2025

