

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20120512/13/19</u>
Разрешение № <u>352002, 04-11-2018</u>
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕПИДО ПЛЮС 8 mg/12,5 mg таблетки
РЕПИДО ПЛЮС 16 mg/12,5 mg таблетки
РЕПИДО ПЛЮС 32 mg/12,5 mg таблетки

REPIDO PLUS 8 mg /12,5 mg tablets
REPIDO PLUS 16 mg /12,5 mg tablets
REPIDO PLUS 32 mg /12,5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

РЕПИДО ПЛЮС 8 mg/12,5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

РЕПИДО ПЛЮС 16 mg/12,5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 16 mg кандесартан цилексетил и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

РЕПИДО ПЛЮС 32 mg/12,5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 32 mg кандесартан цилексетил и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Репидо плюс 8 mg/12,5 mg:

Бели или почти бели, овални, двойноизпъкнали (~9.5 x 4.5 mm), необвити таблетки с делителна черта от едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Репидо плюс 16 mg/12,5 mg:

Овални, двойноизпъкнали (~9.5 x 4.5 mm), необвити таблетки с прасковен цвят, с делителна черта от едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Репидо плюс 32 mg/12,5 mg:

Жълти, овални двойноизпъкнали (~12 x 6 mm), необвити таблетки с делителна черта от едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания



Репидо плюс е показан за:

Лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, при които не се постига оптимален контрол на кръвното налягане чрез монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Репидо плюс е една таблетка дневно.

Препоръчва се титриране на дозата на отделните компоненти (кандесартан цилексетил и хидрохлоротиазид). Когато това е уместно от клинична гледна точка, може да се има предвид директно преминаване от монотерапия към лечение с Репидо плюс. При преминаване от монотерапия с хидрохлоротиазид, се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил. Репидо плюс може да се прилага при пациенти, при които не се постига оптимален контрол на артериалното налягане чрез монотерапия с кандесартан цилексетил или хидрохлоротиазид или с Репидо плюс в по-ниска доза (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)

По-голямата част от антихипертензивния ефект обикновено се постига в рамките на 4 седмици след започване на лечението.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа не се налага корекция на дозата.

Пациенти с вътресъдово обемно изчерпване

При пациентите с риск за развитие на хипотония, каквито са тези с възможно обемно изчерпване, се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил (при тях може да се има предвид начална доза на кандесартан цилексетил от 4 mg).

Пациенти с бъбречно увреждане

В тази популация се предпочитат бримкови пред тиазидни диуретици. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност) преди да се започне лечение с Репидо Плюс (при тези пациенти препоръчителната начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg).

Репидо Плюс е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност) (вж. точка 4.3).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, преди започване на лечение с Репидо Плюс, се препоръчва титриране на дозата на кандесартан цилексетил (при тези пациенти препоръчителна начална доза на кандесартан цилексетил е 4 mg). Репидо Плюс е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и/или холестаза (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Репидо Плюс при деца на възраст от раждане до 18 години още не са установени. Липсват данни.



Начин на приложение

Перорално приложение

Репидо Плюс може да се приема както на гладно, така и след хранене. Бионаличността на кандесартан цилексетил не се повлиява от храната.

Няма клинично значимо взаимодействие между хидрохлоротиазид и храната.

4.3 Противопоказания

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

Втори и трети триместър на бременността (вижте точка 4.4 и 4.6).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност).

Тежко чернодробно увреждане и/или холестаза.

Рефрактерна хипокалиемия и хиперкалциемия.

Подагра.

Едновременната употреба на Репидо плюс с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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.

Бъбречно увреждане/бъбречна трансплантация

В тази популация се предпочитат бримковите пред тиазидните диуретици. Когато Репидо плюс се използва при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодичен контрол на калия, креатинина и пикочната киселина.

Няма опит по отношение на приложението на Репидо плюс при пациенти скоро след бъбречна трансплантация.

Стеноза на бъбречната артерия

Лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, включително и ангиотензин II рецепторните антагонисти (АПРА), могат да предизвикат повишаване на уреята в кръвта и на креатинина в серума.

Вътресъдово обемно изчерпване

При пациенти с вътресъдово обемно и/или натриево изчерпване може да се развие симптоматична артериална хипотония, каквато е описана при приложение на други средства, повлияващи ренин



ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо не се препоръчва употребата на Репидо Плюс, докато това състояние не се овладее.

Анестезия и операции

При пациенти, лекувани с АПРА по време на анестезия и операции може да се развие хипотония в резултат на блокадата на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Много рядко хипотонията може да е толкова тежка, че да наложи интравенозни вливания и/или приложение на вазопресори.

Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се използват повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, понеже незначителни промени във водно-електролитното равновесие може да провокират настъпването на хепатална кома. Липсва клиничен опит с Репидо Плюс при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна и митрална стеноза (обструктивна хипертрофична кардиомиопатия)

Както и при други вазодилататори, при пациенти, страдащи от хемодинамично значима аортна или митрална стеноза, или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, се препоръчва да се подхожда с повишено внимание.

Първичен хипералдостеронизъм

Като цяло пациентите с първичен хипералдостеронизъм не отговарят на лечението с антихипертензивни средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ето защо не се препоръчва употребата на Репидо плюс в тази популация.

Електролитен дисбаланс

Серумните електролити трябва да се изследват периодично, на подходящи интервали. Тиазидите, включително и хидрохлоротиазид, могат да предизвикат развитие на електролитни нарушения (хиперкалциемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия и хипохлоремична алкалоза). Тиазидните диуретици могат да намалят уринната екскреция на калций и да предизвикат периодични леки повишавания на концентрацията на калция в серума. Изразената хиперкалциемия може да е белег на неизявен хиперпаратиреоидизъм. Преди изследване на функцията на околощитовидните жлези приемът на тиазиди трябва да се спре.

Хидрохлоротиазид повишава дозозависимо уринната екскреция на калий, което може да доведе до развитие на хипокалиемия. Изглежда, че този ефект на хидрохлоротиазид е по-слабо изразен при прием в комбинация с кандесартан цилексетил. Рискът за развитие на хипокалиемия може да е повишен при пациент с чернодробна цироза, при пациенти с по-изразена диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти на съответстващо лечение с кортикостерониди или адренокортикотропен хормон (АСТН).

Лечението с кандесартан цилексетил може да предизвика развитие на хиперкалциемия, особено при пациенти със сърдечно и/или бъбречно увреждане. Едновременното приложение на Репидо Плюс с калий-съхраняващи диуретици, калиеви препарати или заместители на готварската сол, както и с други лекарствени продукти, които биха могли да повишат серумната концентрация на калий (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на калия в серума. При нужда серумната концентрация на калий трябва да се контролира. Тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до развитие на хипомагнезиемия.

Метаболити и ендокринни ефекти

Лечението с тиазидни диуретици може да доведе до нарушаване на глюкозния толеранс. Може да наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително и на



инсулина. По време на лечение с тиазидни диуретици може да се манифестира латентен диабет. Наблюдавана е връзка на лечението с тиазидни диуретици с повишаване на концентрацията на холестерола и триглицеридите. При дозите, които се съдържат в Репидо Плюс, са наблюдавани само минимални ефекти. Тиазидните диуретици предизвикват повишаване на концентрацията на пикочната киселина в серума и при предразположени пациенти може да провокират развитието на подагра.

Фоточувствителност

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

Общи

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят главно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), има съобщения, че лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система включително АПРА, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или, рядко, остра бъбречна недостатъчност. Както при всички антихипертензивни средства, голямото понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или атеросклеротична мозъчно-съдова болест може да доведе до развитие на инфаркт на миокарда или инсулт. Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид могат да се развият както при пациенти с анамнеза за алергия или бронхиална астма, така и при пациенти без такава анамнеза, но при първите вероятността е по-голяма. При употреба на тиазидни диуретици има съобщения за екзацербация или отключване на системен лупус еритематозес.

Антихипертензивният ефект на Репидо Плюс може да се потенцира от други антихипертензивни средства.

Бременност

Лечението с АПРА не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с АПРА не се смята за крайно необходимо, пациентките, които възнамеряват да забременеят трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с доказана безопасност по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРА трябва да се спре незабавно и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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).

Изследваните в клинични фармакокинетични проучвания вещества включват варфарин, дигоксин, перорални контрацептиви (т.е. етинилестрадиол/левоноргестрел), глибенкламид и



нифедипин. В тези проучвания не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Може да се очаква калий-губещият ефект на хидрохлоротиазид да се потенцира от други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калий-губещи диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, производни на салициловата киселина, стероиди, АСТН).

Едновременното приложение на Репидо Плюс с калий-съхраняващи диуретици, калиеви препарати или заместители на готварската сол, както и с други лекарствени продукти, които могат да повишат серумната концентрация на калий (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на калий в серума. При нужда серумната концентрация на калий трябва да се контролира (вж. точка 4.4).

Индуцираните от диуретици хипокалиемия и хипомагнезиемия предразполагат към развитие на потенциални кардиотоксични ефекти на дигиталисовите гликозиди и антиаритмичните препарати. Препоръчва се периодичен контрол на серумния калий, когато Репидо Плюс се прилага с такива лекарствени продукти, както и със следните лекарствени продукти, които могат да предизвикат *torsades de pointes*:

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

Има съобщения за обратимо повишаване на серумната концентрация на литий, както и прояви на токсичност, при едновременно приложение на литиеви препарати с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и хидрохлоротиазид. Има съобщения за подобен ефект и при прием с АПРА. Приложението на кандесартан и хидрохлоротиазид с литиеви препарати не се препоръчва. Ако приложението на тази комбинация се окаже необходимо, се препоръчва внимателен контрол на серумната концентрация на лития.

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

Както и при АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на АПРА и НСПВС може да доведе до повишаване на риска за влошаване на бъбречната функция, включително и за развитие на бъбречна недостатъчност, както и за повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предварително нарушена бъбречна функция.

Тази комбинация трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, и трябва да се има предвид контролът на бъбречната функция след започване на съпътстваща терапия, както и периодично след това. Диуретичният, натрийуретичният и антихипертензивният ефекти на хидрохлоротиазид се подтискат от НСПВС.

Резорбцията на хидрохлоротиазид се подтиска от колестинол или колестирамин.



Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти (напр. тубокурарин).

Тиазидните диуретици могат да повишат серумната концентрация на калций поради понижаването на екскрецията му. Ако е необходимо да се предпише хранителна добавка, съдържаща калций, или витамин D, трябва да се следи серумната концентрация на калций и дозата да се коригира според нея.

Възможно е тиазидите да потенцират хипергликемичния ефект на бета-блокери и на дназоксид.

Възможно е антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден) да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез подтискане на стомашно-чревния мотилитет и забавяне на стомашното изпразване.

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

Възможно е тиазидните диуретици да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират миелосупресивния им ефект.

При едновременен прием с алкохол, барбитурати или анестетици може да се утежни ортостатичната хипотония.

Лечението с тиазиден диуретик може да влоши глюкозния толеранс. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетичните лекарствени продукти, включително и на инсулина. Метформин трябва да се прилага с повишено внимание поради риска от развитие на лактоацидоза, индуцирана от евентуална бъбречна недостатъчност, свързана с приема на хидрохлоротиазид.

Хидрохлоротиазид може да предизвика отслабване на отговора към действието на пресорните амини (напр. адреналин), но не и да доведе на липса на пресорен ефект.

Хидрохлоротиазид може да повиши риска за развитие на остра бъбречна недостатъчност, особено при приложение на йодни контрастни вещества във високи дози.

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангитензин II Рецепторни Антагонисти (АПРА)



**Използването на АПРА през първия триместър на бременността не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Използването на АПРА през втория и третия триместър на бременността е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).**

Епидемиологичните данни относно риска за тератогенни ефекти след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; малко увеличаване на риска обаче не може да бъде изключено. Макар да липсват контролирани епидемиологични данни относно риска при АПРА, възможно е да съществува сходен риск и при този клас лекарства. Освен ако продължаването на лечението с АПРА не се смята за крайно необходимо, пациентките, които възнамеряват да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРА трябва да се спре незабавно и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че при хора експозицията на АПРА през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност (влошена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция на АПРА през втория и третия триместър на бременността се препоръчва ехографска оценка на бъбречната функция и черепните кости.

Новородени, чиито майки са приемали АПРА, трябва да се следят стриктно за развитие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид:

Опитът с прием на хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид може да се очаква, че при приемът му през втория и третия триместър на бременността ще компрометира фетоплацентарната перфузия и може да окаже ефекти върху плода и новороденото като иктер, нарушения на водно-електролитния баланс и тромбцитопения.

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

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

Кърмене

Ангиотензин II Рецепторни антагонисти (АПРА):

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

Хидрохлоротиазид

При хора хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малко количество. Тиазидите във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза, могат да инхибират образуването на кърма.

Използването на Репидо Плюс по време на кърмене не се препоръчва. Ако Репидо плюс се използва по време на кърмене, трябва да се прилагат възможно най-ниски дози.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се имат предвид редките случаи на замайване или отпадналост по време на лечението с Репидо Плюс.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролираните клинични проучвания на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид нежеланите реакции са леки и преходни. Случаите на отпадане поради нежелани реакции са със сходна честота в групите на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид (2,3-3,3%) и плацебо (2,7-4,3%).

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

В дадената по-долу таблица са представени нежеланите реакции при прием на кандесартан цилексетил в клинични проучвания и от постмаркетинговия опит. В сборен анализ на данните от клиничните проучвания при пациенти с артериална хипертония нежеланите реакции към кандесартан цилексетил са дефинирани според честота на възникване при прием на кандесартан цилексетил, надвишаваща с поне 1% честотата при прием на плацебо.

Честотите в таблиците в точка 4.8 са: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакции
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	Замайване/вертиго, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Гадене
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишаване на чернодробните ензими, отклонения в чернодробната функция или хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиедем, обрив, уртикария, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Болка в гърба, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност при предразположени пациенти (вж. точка 4.4)



В дадената по-долу таблица са представени нежеланите реакции при монотерапия с хидрохлоротиазид обикновено с доза 25 mg или по-висока.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, костно-мозъчна супресия, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипергликемия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс, (включително хипонатриемия и хипокалиемия)
Психични нарушения	Редки	Нарушения на съня, депресия, безпокойство
Нарушения на нервната система	Чести	Прималяване, вертиго
	Редки	Парестезии
Нарушения на очите	Редки	Преходно замъглено виждане
	Неизвестна честота	Остра миопия, остра закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения	Редки	Аритмии
Съдови нарушения	Нечести	Оргостатична хипотония
	Редки	Некротизиращ ангина (васкулит, кожен васкулит)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Респираторен дистрес (включително пневмония и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Анорексия, загуба на апетит, стомашно дразнене, диария, констипация
	Редки	панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Иктер (интрахепатален холестатичен иктер)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив, уртикария, реакции на фоточувствителност
	Редки	Токсична епидермална некролиза, реакции по типа на кожен лупус еритематодес, рецидив на кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Глюкозурия



	Редки	Бъбречна дисфункция и интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Слабост
	Редки	Фебрилитет
Изследвания	Чести	Повишаване на стойностите на холестерола и триглицеридите
	Редки	Повишаване на стойностите на уреята и креатинина в серум

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, изглежда вероятно основните прояви на предозирането на кандесартан цилексетил да са симптоматична хипотония и замаяване. В отделните съобщения за предозиране (до 672 mg кандесартан цилексетил) възстановяването на пациентите протича без усложнения.

Основната проява на предозирането на хидрохлоротиазид е острата загуба на течности и електролити. Могат да се наблюдават и симптоми като замаяване, хипотония, жажда, тахикардия, камерни аритмии, седация/нарушено съзнание и мускулни крампи.

Лечение

Липсва конкретна информация относно предозирането на Репидо Плюс. Все пак, в случай на предозиране се предлагат дадените по-долу мерки.

При показания трябва да се обмисли индуцирането на повръщане или стомашна промивка. Ако се развие изявена хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение и да се наблюдават жизнените показатели. Пациентът следва да се постави по гръб, с повдигнати крака. Ако това не е достатъчно, плазменият обем трябва да се повиши чрез вливане на изотоничен разтвор на натриев хлорид. Трябва да се изследват серумните електролити и алкално-киселинното състояние и при нужда, да се коригират. Ако изброените мерки не са достатъчни, може да се прилага и симпатикомиметици.

Кандесартан не се отстранява чрез хемодиализа. Не е известно до каква степен хидрохлоротиазид се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

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

Ангиотензин II е основният вазоактивен хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе роля в патофизиологията на хипертонията и други сърдечно-съдови нарушения. Той също така играе роля в патогенезата на органната хипертрофия и терминалното органично увреждане. Основните физиологични ефекти на ангиотензин II като вазоконстрикция, стимулиране на освобождаването на алдостерон, регулация на електролитната и водната хомеостаза и стимулиране на клетъчния растеж, се медираат чрез рецептора от тип 1 (AT1).

Кандесартан цилексетил е предлекарство, което бързо се превръща в активното вещество – кандесартан чрез естерна хидролиза по време на резорбцията в стомашно-чревния тракт. Кандесартан е АПРА, селективен по отношение на AT1 рецепторите, който се свързва здраво и се отделя бавно от рецептора. Той няма миметична активност.

Кандесартан не повлиява ACE или други ензимни системи, които обикновено са свързани с използването на ACE инхибитори. Понеже не оказват ефект върху разграждането на кинините, нито върху метаболизма на други съединения като субстанция P, е малко вероятно да се очаква АПРА да се свързват с кашлица. В контролираните клинични проучвания, сравняващи кандесартан цилексетил с ACE инхибитори, честотата на развитие на кашлица при пациентите, приемащи кандесартан цилексетил, е по-ниска. Кандесартан не се свързва към или блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация. Антагонизмът спрямо AT1 рецепторите води до дозозависимо повишаване на плазмената концентрация на ренин, ангиотензин I и ангиотензин II, и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон.

Ефектите на кандесартан цилексетил в доза 8-16 mg (средна доза 12 mg) еднократно дневно върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са изследвани в рандомизирано клинично проучване, включващо 4 937 пациенти в старческа възраст (70-89 години, 21% на възраст 80 или повече години) с лека до умерено тежка хипертония, проследявани в продължение на средно 3,7 години (Проучване върху познавателната способност и прогноза при пациентите в старческа възраст (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly)). Пациентите са приемали кандесартан или плацебо, като при нужда е добавяно и друго антихипертензивно лечение. Артериалното налягане показва понижаване от 166/90 на 145/80 mmHg в групата на кандесартан и от 167/90 на 149/82 mmHg в групата на плацебо. По отношение на първичната крайна точка - значими сърдечно-съдови инциденти (сърдечно-съдова смъртност, нелетален инсулт и нелетален инфаркт на миокарда), няма статистически значима разлика. В групата на кандесартан инцидентите са 26,7 на 1000 пациентогодини, а в контролната група - 30,0 на 1000 пациентогодини (относителен риск 0,89, 95% CI 0,75 до 1,06, p=0,19).

Хидрохлоротиазид инхибира активната реабсорбция на натрий, главно в дисталните тубули и стимулира екскрецията на натрий, хлор и вода. Бъбречната екскреция на калий и магнезий се повишава дозозависимо, докато реабсорбцията на калций се повишава. Хидрохлоротиазид понижава плазменния обем и обема на извънклетъчната течност, и понижава минутния обем на сърцето и артериалното налягане. При дългосрочно лечение пониженото периферно съпротивление допринася за понижаването на артериалното налягане.

Големи клинични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

Кандесартан и хидрохлоротиазид имат адитивен антихипертензивен ефект.



При пациенти с артериална хипертония приемът на Репидо Плюс води до дозозависимо и продължително понижаване на артериалното налягане без рефлекторно повишаване на сърдечната честота. Няма данни за сериозен или прекомерен хипотензивен ефект на първата доза или ребаунд ефект след спиране на лечението. След прилагане на еднократна доза Репидо Плюс като цяло антихипертензивният ефект започва да се развива в рамките на 2 часа. С продължаване на лечението основната част от ефекта се постига в рамките на 4 седмици, като в хода на дългосрочно лечение се задържа. Репидо Плюс еднократно дневно осигурява ефективно и равномерно понижаване на артериалното налягане за период от 24 часа, с малка разлика между ефекта при максималната и при най-ниската концентрация в рамките на интервала на прилагане. В двойно-сляпо рандомизирано проучване Репидо Плюс 16 mg/12,5 mg еднократно дневно показва понижаване на артериалното налягане в значимо по-голяма степен и постигане на контрол при значимо повече пациенти, отколкото комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид 50 mg/12,5 mg еднократно дневно.

В двойно-слепи, рандомизирани проучвания, честотата на нежеланите реакции, особено на кашлица, е по-ниска при лечение с Репидо Плюс, отколкото при лечение с комбинации от АСЕ инхибитори и хидрохлоротиазид.

В две клинични проучвания (рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, с успоредни групи), включващи съответно 275 и 1524 рандомизирани пациенти, приемът на комбинацията кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид в дози 32 mg/12,5 mg и 32 mg/25 mg води до понижаване на артериалното налягане съответно с 22/15 mmHg и 21/14 mmHg, като показва значимо по-висока ефикасност от тази на съответните монокомпоненти.

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

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

Към момента липсват данни за употребата на кандесартан цилексетил/хидрохлоротиазид при пациенти с бъбречно заболяване/нефропатия, намалена левокамерна функция/застойна сърдечна недостатъчност и след инфаркт на миокарда.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по 16 въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ 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.



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. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Резорбция и разпределение

Кандесартан цилексетил

След перорален прием кандесартан цилексетил се превръща в активното вещество кандесартан. След прием на перорален разтвор на кандесартан цилексетил, абсолютната бионаличност на кандесартан е приблизително 40%. Относителната бионаличност на таблетната форма на кандесартан цилексетил, сравнена със същия перорален разтвор, е приблизително 34% с минимална вариабилност. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) се постига 3-4 часа след приема на таблетката. С повишаване на дозата в рамките на терапевтичния дозов диапазон, серумната концентрация на кандесартан се повишава в линейна зависимост. Не е наблюдавана зависимост на фармакокинетиката на кандесартан от пола. Площта под кривата серумна концентрация/време (AUC) на кандесартан не се повлиява значимо от приема на храна.

Кандесартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (над 99%). Привидният обем на разпределение на кандесартан е 0,1 L/kg.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се резорбира бързо в гастроинтестиналния тракт, като абсолютната му бионаличност е приблизително 70%. Едновременният прием на храна повишава резорбцията му с приблизително 15%. При пациенти със сърдечна недостатъчност и явно изразени отоци бионаличността му може да намалее.

Свързването на хидрохлоротиазид с плазмените протеини е приблизително 60%. Привидният му обем на разпределение е приблизително 0,8 L/kg.

Биотрансформация и елиминиране

Кандесартан цилексетил

Кандесартан се елиминира главно непроменен с урината и жлъчката, като в малка степен се елиминира чрез метаболизиране в черния дроб (CYP2C9). Наличните проучвания за взаимодействия не показват ефект върху CYP2C9 и CYP3A4. Изхождайки от данни *in vivo* не може да се очакват взаимодействия с лекарствени продукти, чийто метаболизъм зависи от цитохром P450 изоензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4.



Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) на кандесартан е приблизително 9 часа. След многократно прилагане не кумулира. Полуживотът на кандесартан остава непроменен (приблизително 9 часа) при прилагане в комбинация с хидрохлоротиазид. При многократно прилагане на комбинацията не се наблюдава допълнително кумулиране на кандесартан в сравнение с монотерапията.

Общият плазмен клирънс на кандесартан е около 0,37 ml/min/kg, като бъбречният клирънс е около 0,19 ml/min/kg. Бъбречното елиминироване на кандесартан се осъществява чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. След перорален прием на маркиран с ^{14}C кандесартан цилексетил приблизително 26% от приетата доза се екскретира в урината като кандесартан и 7% като неактивен метаболит, а в изпражненията се откриват приблизително 56% от приетата доза като кандесартан и 10% като неактивен метаболит.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти напълно непроменен чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Терминалният $t_{1/2}$ на хидрохлоротиазид е приблизително 8 часа. Приблизително 70% от приетата перорално доза се елиминира с урината в рамките на 48 часа. Полуживотът на хидрохлоротиазид остава непроменен (приблизително 8 часа) при прилагане в комбинация с кандесартан цилексетил. При многократно прилагане на комбинацията не се наблюдава допълнително кумулиране на хидрохлоротиазид в сравнение с монотерапията.

Фармакокинетика в специални популации

Кандесартан цилексетил

В сравнение с млади индивиди, при такива в старческа възраст (над 65 години) C_{max} и AUC на кандесартан се увеличават съответно с приблизително 50% и 80%. След прием на определена доза Репидо Плюс обаче, повлияването на артериалното налягане налягане, както и честотата на нежеланите реакции, са сходни при млади пациенти и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане C_{max} и AUC на кандесартан се увеличават съответно с приблизително 50% и 70%, но терминалният $t_{1/2}$ не се променя в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Съответните промени при пациенти с тежко бъбречно увреждане са съответно приблизително 50% и 110%. При пациенти с тежко бъбречно увреждане терминалният $t_{1/2}$ на кандесартан цилексетил приблизително се удвоява. Фармакокинетиката при пациенти на хемодиализа е сходна с тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

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

Хидрохлоротиазид

При пациенти с бъбречно увреждане терминалният полуживот на хидрохлоротиазид е удължен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По отношение на комбинацията не са установени качествено нови токсикологични находки в сравнение с наблюдавани те за всеки от компонентите. В предклиничните проучвания за безопасност самият кандесартан във високи дози оказва ефекти върху бъбреците и параметрите на червения кръвен ред при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Кандесартан предизвиква понижаване на параметрите на червения кръвен ред (еритроцити, хемоглобин, хематокрит).



Индуцираните от кандесартан ефекти върху бъбреците (като регенерация, дилатация и базофилия на тубулите; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) може да са последици от хипотензивния му ефект, водещ до промяна на бъбречната перфузия. Добавянето на хидрохлоротиазид потенцира нефротоксичността на кандесартан. Освен това кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юктагломеруларните клетки. Смята се, че тези промени се дължат на фармакологичното действие на кандесартан и клиничното им значение е слабо.

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

В много високи концентрации /дози както кандесартан, така и хидрохлоротиазид показват генотоксичност. Данните от *in vitro* и *in vivo* изследванията за генотоксичност показват, че в условията на клинична употреба е малко вероятно кандесартан и хидрохлоротиазид да проявят мутагенна или кластогенна активност.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Репидо плюс 8 mg/12.5 mg:

Манитол
Царевично нишесте
Коповидон
Глицерол
Магнезиев стеарат

Репидо плюс 16 mg/12.5 mg:

Манитол
Царевично нишесте
Коповидон
Железен оксид, жълт
Железен оксид, червен
Глицерол
Магнезиев стеарат

Репидо плюс 32 mg/12.5 mg:

Манитол
Царевично нишесте
Коповидон
Железен оксид, жълт
Глицерол
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки от OPA/Al/PVC-Aluminium.

За Репидо плюс 8 mg/12.5 mg таблетки

Блистерни опаковки от 7,10, 14,15,28,30,50,56, 90,98, 98 x1 (единична блистерна опаковка),100 и 300 таблетки.

За Репидо плюс 16 mg/12.5 mg таблетки

Блистерни опаковки от 7, 10, 14, 15, 28, 28x1 (единична блистерна опаковка), 30,50, 50x1(единична блистерна опаковка), 56,56x1(единична блистерна опаковка), 90, 98, 98x1(единична блистерна опаковка), 100 и 300 таблетки.

Репидо плюс 32 mg/12.5 mg таблетки

Блистерни опаковки от 7, 10, 14, 15, 28, 28x1 (единична блистерна опаковка), 30,50, 50x1(единична блистерна опаковка), 56,56x1(единична блистерна опаковка), 98, 98x1(единична блистерна опаковка), 100 и 300 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

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

Регистрационен номер:

20120512

20120513

20120514

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

10.10.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

18 Септември 2014

