# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕПИДО ПЛЮС 8 mg/12,5 mg таблетки

РЕПИДО ПЛЮС 16 mg/ 2,5 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/l 2,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 8 mg кандесартан цилексетил и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

РЕПИДО ПЛЮС 16 mg/l 2,5 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.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Репипо плюс 8 mg/12,5 me:

Бели или почти бели, овални, двойноизпъкнали (~9.5 х 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.

Редило плюс 16 mg/12.5 mg:

Овални, двойноизпъкнали (~9.5 х 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.

Редило плюс 16 mg/12.5 mg:

Жълти, овални двойноизпъкнали (~12 х 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 популатги

*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 клирьнс < 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 какго на гладно, така и след хранене. Бионаличността на кяндесартан цилексетил не се повлиява от храната.

Няма клинично значимо взаимодействие между хндрохлоротиазид и храната.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, или към активни вещества, производни на сулфонамиднте. 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-рецепгорни 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-рецепторнн 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 монвггориране 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 па 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 (АIIРА), 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, какваго 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 АIIРА 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 вазоцресори.

*Чернодробно увреждане*

Тиазидите трябва да се използвате повишено внимание при пациенти е 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 митрата 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 хипералдостероиизъм*

Като цяло пациентите с първичен хипералдостероиизъм не отговарят на лечението с антихипертензивнн 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 е кандесартан цилексетил. Рискът за развитие па хипокалиемия може да е повишен при пациент с чернодробна цироза, при пациенти е по-изразена диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти на съпътстващо лечение с кортикостероиди или адренокортикотропен хормон (АСТН).

Лечението с кандесартан цилексетил може да предизвика развитие на хиперкалиемия, 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 па 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 наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително и на инсулина. По време на лечение е тиазидни диуретици може да се манифестира латентен диабет. Наблюдавана е връзка на лечението с тиазид ни 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 препоръчвала се спре лечението. Ако възобновяването на лечението е крайно необходимо, се препоръчва кожните зони, изложени на слънчеви лъчи или на изкуствен UV-А 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 AIIPA, 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 еритематодес.

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

*Бременност*

Лечението с АIIРА не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с АIIРА 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 АIIРА 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 АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискярен 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 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 шкалий (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване накалий 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 1а (напр. хннидин, хидрохинидии. дизопирамид).
* Антиаритмични препарати от клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
* Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперцдол).
* Други (напр. бепридил. цизапрцд, дифемапил, еритромицин i.v., халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамцдин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин i.v.).

Има съобщения за обратимо повишаване на серумната концентрация на литий, както и прояви па 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 па серумната концентрация на лития.

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

Както и при АСЕ иихибиторите, 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 контролирането 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 колестипол или колестирамин.

Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанги (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 след и серумната концентрация на калций и дозата да се коригира според нея.

Възможно е тиазидите да потенцират хиперпшкемичния ефект на бета-блокерите и на диазоксид.

Възможно е антнхолинергичните 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 миелосуперсивния им ефект.

При едновременен прием с алкохол, барбитурати иля анестетиця може да се утежни ортостатичната хшютония.

Лечението с тиазиден диуретик може да влоши глюкозния толеранс. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните лекарствени продукти, включително и на инсулина. Метформин трябва да се прилага е 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 па 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, трициклични антидепресанти или невролептици може да доведе до потенциране на антихипергензивния ефект и индуциране на хипотоиия.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Ангиогензин II Рецепторни Антагонисти (АIIРА)

|  |
| --- |
| Използването на АIIРА през първия триместър на бременността не се препоръчва (вж. точка 4.4). Използването на АIIРА 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 АСЕ иихибитори 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 АIIРА, възможно е да съществува сход ен риск и при този клас лекарства Освен ако продължаването на лечението с АIIРА не се смята за крайно необходимо, пациентките, които възнамеряват да забременеят, трябва дапреминат на алтернативноантихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АIIРА трябва да се спре незабавно и, ако това е необходимо, да се започне алтернативно лечение.

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

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

Новородени, чиито майки са приемали АIIРА, 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 икгер, нарушения на водно-електролитния баланс и тромбоцитопения.

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

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

### Кърмене

Ангиотензин II Рецепторни антагонисти (АIIРА):

Тъй като няма налична информация за употребата па Репидо Плюс но 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 па 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 Репндо Плюс.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

В контролираните клинични проучвания на кандесарган цилексетил/хидрохлоротиазид нежеланите реакции са леки и преходни. Случаите на отпадане поради нежелани реакции са със сходна честота в трупите на кандесарган цилексетил/хидрохлоротиазид (2,3-3,3%) и плацебо (2,7- 43%).

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

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

Честотите в таблиците в точка 4.8 са: много чести (≥1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 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).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Снстемо-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 | Ангиоедем, обрив, уртикария, пруритус |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Много редки | Болка в гърба, артралгия, миалгия |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътищ а | 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, тромбоцитоления, 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 | Ортостатична хипотония |
| Редки | Некротизиращ ангиит (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 |

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.:+3592 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 замайване. В отделните съобщения за предозиране (до 672 mg кандесартан цилексегил) 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 замайване, 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 органно 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 медиират чрез рецептора от тип 1 (АТ1).

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 АIIРА, селективен по отношение на АТ1 рецепторите, който се свързва здраво и се отделя бавно от рецептора. Той няма миметична активност.

Кандесартан не повлиява АСЕ или други ензимни системи, които обикновено са свързани с използването на АСЕ иихибитори. Понеже не оказват ефект върху разграждането на кининнте, нито върху метаболизма на други съединения като субстанция Р, е малко вероятно да се очаква АIIРА да се свързват с кашлица. В контролираните клинични проучвания, сравняващи кандесартан цилексетил с АСЕ иихибитори, 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 рандомнзирано 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 антихипертензнвно 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 сърдечно­съдови инциденти (сърдечно-съдова смъртност, нелегален инсулт и нелегален инфаркт на миокарда), няма статистически значима разлика. В трупата на кандесартан инцидентитеса 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, р=0,19).

Хидрохлоротиазид инхибира активната реабсорбция на натрий, главно в дисталиите 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 плазмения 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 е артериална хипертония приемът на Репидо Плюс води до дозозависимо и продължително понижаване на артериалното налягане без рефлекторно повишаване па 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 ла 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 *межщ* ефекта при максималната и при най-ниската концентрация в рамките на интервала на прилагане. В двойно-сляпо раидомизирано проучване Репидо Плюс 16 mg/12,5 mg еднократно дневно показва понижаване па 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 е Репидо Плюс, отколкото при лечение с комбинации от АСЕ иихибитори и хидрохлоротиазид.

В две клинични проучвания (рандомизирани, двойпо-слепи, плацебо-контролирани, с успоредни групи), включващи съответно 275 в 1524 рандомизирани пациенти, приемът па 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 раидомизирано, 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 отхиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монoтерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ 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 АСЕ 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 (Cmax) се постига 3-4 часа след

приема па 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 па храна.

Кандесартан се свързва във висока стенен 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,S 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 vitro, in vivo не може да се очакват взаимодействия с лекарствени продукти, чийто метаболизъм зависи от цитохром Р450 изоензими CYP1А2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, СУР2E1 или CYP3A4.

Терминалният полуживот (t1/2*)* на кандесартан е приблизително 9 часа. След многократно прилагане не кумулира. ПолуживотYт на кандесарган 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 мопотерапията.

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

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не се метаболизира и се екскретира почти напълно непроменен чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Терминалният t1/2 на хидрохлоротиазид е приблизително 8 часа. Приблизително 70% от приетата перорално доза се елиминира с урината в рамките на 48 часа. Полуживотьт на хидрохлоротиазид остава непроменен (приблизително 8 часа) при прилагане в комбинация с кандесарган цилексетил. При многократно прилагане на комбинацията не се наблюдава допълнително кумулиране на хи дрохлоротиазид в сравнение с монотерапията.

### Фармакокинетика в специални популации

Кандесартан цилексетил

В сравнение с млади индивиди, при такива в старческа възраст (над 65 години) Сmax и AUC на кандесарган 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 и AUC на кандесарган се увеличават съответно с приблизително 50% и 70%, но терминалният t1/2 не се променя в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Съответните промени при патенти с тежко бъбречно увреждане са съответно приблизително 50% и 110%. При пациенти с тежко бъбречно увреждане терминалният 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 кандесарган 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 е 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 забезопасност самият кандесарган във високи дози оказва ефекти върху бъбреците и параметрите на червения кръвен ред при мишки, плъхове, кучета и маймуни.Кандесартан предизвикава понижаване на параметрите на червения кръвен ред (еритроцити, хемоглобин, хематокрит).

Индуцираните от кандесартан ефекти върху бъбреците (като регенерация, дилагация и базофилия на тубулите; повишена плазмена концентрация на урея и креатинин) може да са последствие от хипотензивния му ефект, водещ до промяна на бъбречната перфузия. Добавянето на хидрохлоротиазид потенцира нефротоксичността на кандесартан. Освен това кандесартан индуцира хиперплазия/хипертрофия на юкстагломеруларните 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 плъхове, 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 генотоксичост покачват, 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.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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