

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kanpiduo 8 mg/2,5 mg tablety
Kanpiduo 16 mg/2,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kanpiduo 8 mg/2,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 8 mg kandesartanu-cilexetilu a 2,5 mg indapamidu.

Kanpiduo 16 mg/2,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 16 mg kandesartanu-cilexetilu a 2,5 mg indapamidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

	8 mg/2,5 mg tablety	16 mg/2,5 mg tablety
Laktóza (vo forme monohydrátu)	48,74 mg	41,12 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

8 mg/2,5 mg tablety: biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné tablety s označením CI1 na jednej strane. Priemer tablety 7 mm.

16 mg/2,5 mg tablety: svetloružové, škrvnité, okrúhle, bikonvexné tablety s označením CI2 na jednej strane. Priemer tablety 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kanpiduo je indikované ako substitučná liečba dospelým pacientom na liečbu esenciálnej hypertenzie, ktorých krvný tlak je už dostatočne kontrolovaný kandesartanom a indapamidom podávanými súbežne v rovnakých dávkach, aké sú v kombinácii, ale ako samostatné tablety.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna tableta danej sily.
Fixná kombinácia nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Pred zmenou liečby na Kanpiduo musia byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých zložiek kombinácie užívaných v rovnakom čase. Dávka Kanpidua má byť nastavená podľa dávky

jednotlivých liečiv kombinácie v čase zmeny.

Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa vykonať individuálnou titráciou jednotlivých liečiv voľnej kombinácie.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov sa musí plazmatický kreatinín posudzovať v závislosti od veku, telesnej hmotnosti a pohlavia.

Starší pacienti môžu byť liečení podľa funkcie obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Kanpiduo je kontraindikované pacientom so závažným zlyhaním obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min). Tiazidové a tiazidom príbuzné diuretiká sú plne účinné len pri normálnej funkcii obličiek alebo iba minimálnej poruche funkcie obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Kanpiduo je kontraindikované pacientom so závažnou poruchou pečene a/alebo cholestázou (pozri časti 4.3 a 5.2).

Pacienti čiernej pleti

Antihypertenzný účinok Kanpidua je nižší u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej farby pleti; súvisí to s liečivom kandesartan (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Kanpiduo sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Bezpečnosť a účinnosť Kanpidua neboli v týchto populáciách stanovené.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kanpiduo sa má užívať raz denne ráno, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na iné sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Závažná porucha funkcie pečene a/alebo cholestáza.
- Súbežné užívanie Kanpidua s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované pacientom s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Závažné zlyhanie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) (pozri časť 4.4).
- Hepatálna encefalopatia.
- Hypokaliémia.
- Deti mladšie ako 1 rok (pozri časť 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky upozornenia a opatrenia týkajúce sa užívania jednotlivých liečiv sa vzťahujú aj na Kanpiduo.

Porucha funkcie obličiek

Kanpiduo je kontraindikované pri závažnom zlyhaní obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) (pozri časti 4.3).

Rovnako ako pri iných liečivách inhibujúcich systém renín-angiotenzín-aldosterón, u citlivých pacientov liečených kandesartanom možno predpokladať zmeny vo funkcii obličiek.

Ak sa kandesartan používa u hypertenzných pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín draslíka a kreatinínu v sére.

Tiazidy a im príbuzné diuretiká sú plne účinné iba pri normálnej alebo len minimálne narušenej funkcii obličiek (hodnoty kreatinínu v plazme pod 25 mg/l, t. j. 220 μ mol/l u dospelých). U starších ľudí sa má hodnota kreatinínu v plazme posudzovať vo vzťahu k veku, telesnej hmotnosti a pohlaviu.

Hypovolémia, sekundárne spôsobená stratou vody a sodíka navodenou diuretikom na začiatku liečby, spôsobuje pokles glomerulárnej filtrácie. Toto môže viesť k zvýšeniu hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v plazme. U ľudí s normálnou funkciou obličiek nemá toto prechodné zhoršenie renálnej funkcie žiadne následky, ale môže zhoršiť už existujúcu renálnu insuficienciu.

Porucha funkcie pečene

Kanpiduo je kontraindikované pri závažnej poruche funkcie pečene a/alebo cholestáze (pozri časti 4.3).

Pri poruche funkcie pečene môžu diuretiká príbuzné tiazidom spôsobiť, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov, hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže progredovať do hepatálnej kómy. V tomto prípade sa podávanie Kanpidua musí okamžite zastaviť.

Hemodialýza

Počas dialýzy môže byť krvný tlak obzvlášť citlivý na blokádu receptorov AT₁ v dôsledku zníženého objemu plazmy a aktivácie systému renín-angiotenzín-aldosterón. Kanpiduo je kontraindikované pacientom so závažným zlyhaním obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) (pozri časti 4.3).

Stenóza renálnej artérie

Lieky účinkujúce na systém renín-angiotenzín-aldosterón, vrátane blokátorov receptorov angiotenzínu II (*Angiotensin II Receptor Blockers*, ARB) ako je kandesartan, môžu zvýšiť hladinu močoviny v krvi a sérový kreatinín u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky.

Transplantácia obličky

Nie sú žiadne skúsenosti týkajúce sa podávania kandesartanu pacientom po nedávnej transplantácii obličky.

Hypotenzia

Hypotenzia sa môže vyskytnúť počas liečby kandesartanom u pacientov so zlyhávaním srdca. Môže sa vyskytnúť aj u hypertonikov s depléciou intravaskulárneho objemu, ako sú pacienti užívajúci vysoké dávky diuretík. Pri začatí liečby je potrebná opatrnosť a je potrebné sa pokúsiť o úpravu hypovolémie.

Kanpiduo nie je vhodné na začiatočnú liečbu. Pred zmenou liečby na Kanpiduo majú byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých zložiek kombinácie užívaných v rovnakom čase.

Anestézia a chirurgický zákrok

U pacientov liečených blokátormi receptorov angiotenzínu II môže dôjsť počas anestézie a chirurgického zákroku k hypotenzii následkom blokády systému renín-angiotenzín. Hypotenzia môže byť veľmi zriedkavo natoľko závažná, že si môže vyžadovať podanie intravenózných tekutín a/alebo vazopresorov.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne (obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia)

Rovnako ako pri iných vazodilatanciách je u pacientov s hemodynamicky významnou stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou potrebná osobitná opatrnosť.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace inhibíciou systému renín-angiotenzín-aldosterón. Preto sa užívanie Kanpidua v tejto populácii neodporúča.

Draslík v plazme

Súbežné užívanie kandesartanu spolu s diuretikami šetriacimi draslík, doplnkami draslíka, náhradami soli s obsahom draslíka alebo inými liekmi, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka (napr. heparín, kotrimoxazol tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol) môže viesť u pacientov s hypertenziou k vzostupu draslíka v sére. Monitorovanie draslíka sa má vykonať podľa potreby.

Neodporúča sa kombinácia inhibítora ACE a diuretika šetriaceho draslík (napr. spironolaktón) s kandesartanom a má sa zvážiť len po dôkladnom zhodnotení potenciálnych prínosov a rizík.

Hypokaliémia je hlavným rizikom liečby tiazidovými a im príbuznými diuretikami ako je indapamid. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, najmä v súvislosti s výraznou hypokaliémiou. Riziku vzniku hypokaliémie (< 3,4 mmol/l) sa musí predísť v určitých vysoko rizikových skupinách populácie, t. j. u podvyživených a/alebo polymedikovaných pacientov, u starších ľudí, u cirhotických pacientov s edémom a ascitom, u pacientov s ochorením koronárnych tepien a zlyhávaním srdca. V týchto skupinách pacientov hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu liekov obsahujúcich náprstníkové glykozidy a riziko arytmií.

Ľudia s dlhým QT intervalom sú tiež ohrození, či už je pôvod vrodený alebo iatrogénny.

Hypokaliémia (ako aj bradykardia) sú v tomto prípade predisponujúcim faktorom vzniku závažných arytmií, najmä potenciálne fatálnych porúch srdcového rytmu „torsades de pointes“.

U týchto pacientov sa vyžaduje častejšie monitorovanie draslíka v plazme. Prvé meranie draslíka v plazme sa má uskutočniť počas prvého týždňa liečby.

Ak sa zistí hypokaliémia, je potrebná jej korekcia. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčíka v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je upravený sérový horčík.

Kandesartan má potenciál indukovať hyperkaliémiu, zatiaľ čo indapamid môže viesť k hypokaliémii, čo odôvodňuje ich súbežné podávanie.

Sodík v plazme

Hladina sodíka v plazme musí byť stanovená pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch.

Pokles sodíka v plazme môže byť spočiatku asymptomatický, preto je nutné pravidelné monitorovanie, ktoré má byť častejšie u starších ľudí a pacientov s cirhózou (pozri časti 4.8 a 4.9). Akákoľvek diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi vážnymi následkami. Hyponatriémia s hypovolémiou môžu viesť k dehydratácii a ortostatickej hypotenzii. Súbežná strata chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku je mierny.

Horčík v plazme

Je preukázané, že tiazidy a im príbuzné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Vápnik v plazme

Tiazidy a im príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika močom, a tým spôsobiť mierny a prechodný nárast vápnika v plazme. Klinická hyperkalciémia môže nastať v dôsledku predtým nediagnostikovanej hyperparatyreóze.

Pred vyšetrením funkcie prístitných teliesok sa má liečba diuretikom prerušiť.

Glukóza v krvi

Monitorovanie hladiny glukózy v krvi je dôležité u diabetikov liečených indapamidom, najmä ak je prítomná hypokaliémia.

Kyselina močová

U pacientov s hyperurikémiou liečených indapamidom môže byť zvýšená náchylnosť na záchvaty dny.

Všeobecné

U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcia obličiek závisia prevažne od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo s renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba inými liekmi ovplyvňujúcimi tento systém spájala s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo akútnym zlyhaním obličiek. Podobné účinky nemožno vylúčiť pri liečbe ARB. Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerný pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Antihypertenzný účinok kandesartanu môže byť zosilnený inými liekmi znižujúcimi krvný tlak, či už sú predpísané ako antihypertenzíva alebo na iné indikácie.

Gravidita

Počas gravidity sa nesmie začínať liečba blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB). Ak sa pokračovanie liečby ARB nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na inú antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba blokátormi receptorov angiotenzínu II sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

U pacientok po prvej menštruácii sa má pravidelne prehodnotiť možnosť gravidity. Pacientky je potrebné náležite informovať a/alebo prijať opatrenia na zabránenie riziku expozície počas gravidity (pozri časti 4.3 a 4.6).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia systému RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a za častej a dôslednej kontroly funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II nemajú súbežne užívať pacienti s diabetickou nefropatiou.

Fotosenzitivita

Pri použití tiazidových a tiazidu príbuzných diuretík boli hlásené prípady reakcií z precitlivenosti na svetlo (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu zastaviť. Ak je nevyhnutné opätovné podanie diuretika, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnku alebo umelému UVA žiareniu.

Športovci

Športovcov je potrebné upozorniť na fakt, že tento liek obsahuje indapamid, ktoré môže spôsobiť pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovéj ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie užívania lieku tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak ostáva naďalej nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť okamžitú lekársku alebo chirurgickú liečbu. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Pomocné látky

Kanpiduo obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spoločné pre kandesartan a indapamid

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi ACE boli hlásené reverzibilné zvýšenia koncentrácie lítia v sére a toxicita. Podobný účinok môže nastať aj pri ARB. Užívanie kandesartanu s lítiom sa neodporúča. Súbežné užívanie indapamidu a lítia môže viesť k zvýšeniu koncentrácie lítia v plazme s prejavmi predávkovania, ako je to pri neslanej diéte (pokles vylučovania lítia močom). Ak je však užívanie Kanpidua potrebné, vyžaduje sa dôkladné monitorovanie lítia v plazme a úprava dávok pomocou titrácie jednotlivých liečiv voľnej kombinácie.

Inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva pôsobiaceho na RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Pri začatí liečby inhibítorom ACE sa u pacientov s už existujúcou depléciou sodíka (najmä u pacientov so stenózou renálnej artérie) môže vyskytnúť náhla hypotenzia a/alebo akútne renálne zlyhanie.

Pri hypertenzii, keď predchádzajúca diuretická liečba spôsobila depléciu sodíka, je potrebné:

- vysadiť Kanpiduo 3 dni pred začatím liečby inhibítorom ACE a v prípade potreby znovu začať podávať diuretikum nešetriace draslík,
- alebo podávať nízke začiatkové dávky inhibítora ACE a dávku postupne zvyšovať.

Počas prvých týždňov liečby inhibítorom ACE je potrebné monitorovať funkciu obličiek (plazmatický kreatinín).

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť

Nesteroidné protizápalové lieky (systémové podanie) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, vysoké dávky kyseliny acetylsalicylovej (≥ 3 g/deň)

Ak sa ARB, ako je kandesartan, podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID) (t. j. selektívnymi inhibítormi COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/deň) a neselektívnymi NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Tak ako pri inhibítoroch ACE, súbežné užívanie ARB a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a nárastu draslíka v sére, najmä u pacientov s už existujúcou slabou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať s opatnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväžiť sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch.

Môže sa vyskytnúť oslabenie antihypertenzného účinku indapamidu.

U dehydratovaných pacientov je zvýšené riziko akútneho renálneho zlyhania (pokles glomerulárnej filtrácie). Pacienta je potrebné hydratovať; na začiatku liečby sa vyžaduje monitorovanie renálnej funkcie.

Kombinácie, ktoré je potrebné zvážiť

Diuretiká šetriace draslík (amilorid, spironolaktón, triamterén)

Súbežné užívanie draslík šetriacich diuretik, doplnkov draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík alebo iných liekov (napr. heparín) môže zvyšovať hladinu draslíka. Hladiny draslíka majú byť podľa potreby sledované (pozri časť 4.4).

Hoci sú racionálne kombinácie u niektorých pacientov užitočné, vždy môže nastať hypokaliémia alebo hyperkaliémia (hlavne u pacientov s renálnym zlyhaním alebo u diabetikov). Je potrebné sledovať draslík v plazme a EKG a v prípade potreby liečbu prehodnotiť.

Interakcie spojené s kandesartanom

Zlúčeniny skúmané v klinických farmakokinetických štúdiách zahŕňajú hydrochlórtiazid, warfarín, digoxín, perorálne kontraceptíva (t. j. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipín a enalapril. Nezistili sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s týmito liekmi.

Interakcie spojené s indapamidom

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť

Lieky indukujúce torsades de pointes:

- antiarytmiká triedy Ia (chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
- antiarytmiká triedy III (amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretýlium),
- niektoré antipsychotiká:
 - fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín),
 - benzamidy (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol),
 - iné antipsychotiká (napr. pimozyd),
- iné liečivá (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, moxifloxacín, vinkamín i.v., metadón, astemizol, terfenadín).

Zvýšené riziko vzniku ventrikulárnych arytmií, najmä *torsades de pointes* (hypokaliémia je rizikový faktor). Pred použitím tejto kombinácie je potrebné monitorovať hypokaliémiu a v prípade potreby ju upraviť.

Je potrebné monitorovať klinický stav, hladinu elektrolytov v plazme a EKG.

Používajte liečivá, ktoré v prítomnosti hypokaliémie nespôsobujú *torsades de pointes*.

Iné lieky spôsobujúce hypokaliémiu: amfotericín B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva

Zvýšené riziko hypokaliémie (aditívny účinok).

Je potrebné monitorovať hladinu draslíka v plazme a v prípade potreby ju upraviť.

Pri súbežnej liečbe digitálisom (liekom obsahujúcim náprstníkové glykozidy) je potrebná opatrnosť.

Títo pacienti majú používať nestimulačné laxatíva.

Baklofén

Zvýšený antihypertenzný účinok.

Pacient má mať dostatočný príjem tekutín; na začiatku liečby je potrebné monitorovať funkciu obličiek.

Lieky obsahujúce náprstníkové glykozidy

Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom náprstníkových glykozidov. Odporúča sa monitorovať draslík a horčík v plazme a EKG a v prípade potreby upraviť liečbu.

Kombinácie vyžadujúce osobitnú pozornosť

Alopurinol

Súbežná liečba indapamidom môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivivosti na alopurinol.

Kombinácie, ktoré je potrebné zvážiť

Metformín

Zvýšené riziko vzniku metformínom indukovanej laktátovej acidózy z dôvodu možného zlyhania funkcie obličiek súvisiaceho s diuretikami, obzvlášť slučkovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, ak kreatinín v plazme prekročí 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.

Jódované kontrastné látky

Pri dehydratácii spôsobenej diuretikami sa zvyšuje riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri použití vysokých dávok jódovanej kontrastnej látky. Pacient má byť pred podaním jódovanej zlúčeniny rehydratovaný.

Imipramínové antidepresíva, neuroleptiká

Zosilnenie antihypertenzného účinku a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

Vápnik (soli)

Riziko hyperkalcémie vyplývajúce z poklesu eliminácie vápnika močom.

Cyklosporín, takrolimus

Riziko zvýšenia kreatinínu v plazme bez zmeny plazmatických hladín cirkulujúceho cyklosporínu, dokonca aj bez deplécie vody/sodíka.

Kortikosteroidy, tetrakozaktid (systémové podanie)

Oslabenie antihypertenzného účinku (retencia vody a sodíka spôsobená kortikosteroidmi).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Kanpiduo sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity. Kanpiduo sa neodporúča počas dojčenia.

Gravidita

Užívanie ARB sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

Užívanie ARB je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Hoci nie sú dostupné žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku spojenom s ARB, podobné riziká môžu existovať aj pre túto skupinu liekov. Ak sa pokračovanie liečby ARB nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba ARB sa má ihneď ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe ARB počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

Ak došlo k expozícii ARB od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Deti, ktorých matky užívali ARB, majú byť dôkladne sledované pre možnú hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití indapamidu u gravidných žien. Dlhodobé vystavenie plodu účinku tiazidov počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť objem plazmy u matky, ako aj uteroplacentárny prietok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu plodu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky indapamidu z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu indapamidu počas gravidity.

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné žiadne informácie o užívaní kandesartanu počas dojčenia, kandesartan sa neodporúča a počas dojčenia sa uprednostňujú iné druhy liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského mlieka. Môže sa vyskytnúť precitlivenosť na deriváty sulfónamidov a hypokaliémia. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Indapamid je liečivo príbuzné tiazidovým diuretikám, ktoré boli počas dojčenia spojené s poklesom alebo až potlačením tvorby mlieka. Indapamid sa neodporúča počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3). Nepredpokladajú sa žiadne účinky na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V jednotlivých prípadoch sa však môžu vyskytnúť rôzne reakcie súvisiace s poklesom krvného tlaku a je potrebné vziať do úvahy, že počas liečby Kanpiduom sa príležitostne môže vyskytnúť závrat alebo únava. Následkom toho môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

- Veľmi časté (> 1/10)
- Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000)
- Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
- Neznáme (z dostupných údajov)

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie v kontrolovaných klinických skúšaní s kandesartanom boli mierne a prechodné. Celkový výskyt nežiaducich udalostí nepreukázal súvislosť s dávkou kandesartanu ani vekom. Prerušenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bolo podobné pri kandesartane (3,1 %) a placebe (3,2 %). V súhrnnej analýze údajov z klinických skúšaní u pacientov s hypertenziou boli nasledovné nežiaduce reakcie pri kandesartane definované na základe výskytu nežiaducich udalostí pri kandesartane najmenej o 1 % viac, ako je výskyt pozorovaný pri placebe. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami podľa tejto definície boli závrat/vertigo, bolesť hlavy a respiračná infekcia.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami pri indapamide sú hypokaliémia, reakcie z precitlivenosti, najmä dermatologické, u osôb s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne vyrážky.

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie z klinických štúdií a skúseností po uvedení lieku na trh.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	kandesartan	indapamid
<i>Infekcie a nákazy</i>	respiračná infekcia	časté	–
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	leukocytopénia, agranulocytóza	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	neutropénia	veľmi zriedkavé	–
	trombocytopénia, aplastická anémia, hemolytická anémia	–	veľmi zriedkavé
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hyperkaliémia	veľmi zriedkavé	časté
	hyponatriémia	veľmi zriedkavé	menej časté

	hypochlorémia, hypomagneziémia	–	zriedkavé
	hyperkalcémia	–	veľmi zriedkavé
<i>Poruchy nervového systému</i>	vertigo, bolesť hlavy	časté	zriedkavé
	únava, parestézia	–	zriedkavé
	synkopa	–	neznáme
<i>Poruchy oka</i>	myopia, rozmazané videnie, poruchy zraku, akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia	–	neznáme
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	arytmia	–	veľmi zriedkavé
	<i>torsades de pointes</i> (potenciálne fatálne) (pozri časti 4.4 a 4.5)	–	neznáme
<i>Poruchy ciev</i>	hypotenzia	–	veľmi zriedkavé
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	kašeľ	veľmi zriedkavé	–
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	nevoľnosť	veľmi zriedkavé	zriedkavé
	hnačka	neznáme	–
	vracanie	–	menej časté
	zápcha, sucho v ústach	–	zriedkavé
	pankreatitída	–	veľmi zriedkavé
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	abnormálna funkcia pečene	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov	veľmi zriedkavé	–
	hepatitída	veľmi zriedkavé	neznáme
	možnosť vzniku hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	–	neznáme
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	angioedém, vyrážka, urtikária, pruritus	veľmi zriedkavé	–
	reakcie z precitlivenosti, makulopapulárna vyrážka	–	časté
	angioneurotický edém, urtikária, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm	–	veľmi zriedkavé
	možné zhoršenie existujúceho akútneho diseminovaného lupusu erythematosus, fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.4)	–	neznáme
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	myalgia	veľmi zriedkavé	neznáme
	bolesť chrbta, artralgia	veľmi zriedkavé	–
	svalové spazmy, svalová slabosť, rabdomyolýza	–	neznáme
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	porucha funkcie obličiek, vrátane zlyhania obličiek u citlivých pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	erektilná dysfunkcia	–	menej časté
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	predĺženie QT na EKG (pozri časti 4.4 a 4.5), zvýšenie glukózy v krvi (pozri časť 4.4), zvýšenie	–	neznáme

	kyseliny močovej v krvi (pozri časť 4.4)		
--	--	--	--

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas štúdií fázy II a III porovnávajúcich indapamid 1,5 mg a 2,5 mg ukázala analýza draslíka v plazme závislosť účinku indapamidu od dávky:

- Indapamid 1,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaný u 10 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaný u 25 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňovej liečbe bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,41 mmol/l.

Laboratórne nálezy

Vo všeobecnosti nemal kandesartan klinicky významný vplyv na bežné laboratórne parametre. Podobne ako pri iných blokádach systému renín-angiotenzín-aldosterón boli pozorované malé poklesy hemoglobínu. Zvyčajne nie je potrebné rutinné monitorovanie laboratórnych parametrov u pacientov užívajúcich kandesartan. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však odporúča pravidelné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu v sére (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 PredávkovaniePríznaky

Z farmakologického hľadiska je hlavným prejavom predávkovania kandesartanom pravdepodobne symptomatická hypotenzia a závrat. V jednotlivých prípadoch predávkovania (až do 672 mg kandesartanu) prebehlo zotavenie pacienta bez komplikácií.

Pri indapamide sa toxicita nepozorovala až do dávky 40 mg, t. j. približne 16-násobok terapeutickú dávku. Prejavy akútnej otravy sú najmä poruchy rovnováhy vody/elektrolytov (hyponatriémia, hypokaliémia), čo sa klinicky prejavuje ako pocit nevoľnosti, vracanie, hypotenzia, kŕče, vertigo, ospalosť, zmätenosť, polyúria alebo oligúria až do bodu anúrie (v dôsledku hypovolémie).

Liečba

Prvé opatrenia pri predávkovaní Kanpiduom môžu zahŕňať podanie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie požitých liečiv, následne obnovenie rovnováhy vody/elektrolytov v zdravotníckom zariadení. Ak dôjde k symptomatickej hypotenzii, má sa začať symptomatická liečba a sledovať vitálne funkcie. Pacient má byť uložený do polohy ležmo na chrbte so zdvihnutými nohami. Ak to nestačí, objem plazmy sa má zvýšiť infúziou, napr. izotonického fyziologického roztoku. Ak sú vyššie uvedené opatrenia nedostatočné, môžu sa podať sympatomimetiká.

Kandesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: liečivá pôsobiace na systém renín-angiotenzín, blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB) a diuretiká; ATC kód: C09DA06.

Mechanizmus účinku

Kandesartan je blokátorom receptorov angiotenzínu II. Angiotenzín II je hlavný vazoaktívny hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón a zohráva úlohu v patofyziológii hypertenzie, zlyhávania srdca a iných kardiovaskulárnych ochorení. Má účasť aj na patogenéze hypertrofie a poškodenia cieľových orgánov. Hlavné fyziologické účinky angiotenzínu II, ako sú vazokonstrikcia, stimulácia sekrécie aldosterónu, regulácia homeostázy vody a solí a stimulácia bunkového rastu, sú sprostredkované receptormi typu 1 (AT₁).

Indapamid je derivát sulfónamidu s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný tiazidovým diuretikám, ktorý účinkuje inhibíciou reabsorpcie sodíka v kortikálnom dilučnom segmente.

Farmakodynamické účinky

Kandesartan-cilexetil je prekursor vhodný na perorálne použitie. Počas absorpcie z gastrointestinálneho traktu sa hydrolýzou esteru rýchlo konvertuje na liečivo kandesartan. Kandesartan je ARB, selektívny pre receptory AT₁, na ktoré sa pevne viaže a pomaly sa z nich disociuje. Nemá žiadnu agonistickú aktivitu.

Kandesartan neinhibuje ACE, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II a rozkladá bradykinín. Neúčinkuje na ACE, ani nepotenciuje bradykinín alebo substanciu P. V kontrolovaných klinických skúšaniach porovnávajúcich kandesartan s inhibítormi ACE bol výskyt kašľa nižší u pacientov liečených kandesartanom. Kandesartan sa neviaže ani neblokuje iné receptory pre hormóny alebo iónové kanály, ktoré sú dôležité v kardiovaskulárnej regulácii. Výsledkom antagonizmu receptorov (AT₁) angiotenzínu II je od dávky závislé zvýšenie hladiny renínu v plazme, hladín angiotenzínu I a angiotenzínu II a pokles koncentrácie aldosterónu v plazme.

Indapamid zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere vylučovanie draslíka a horčíka, čím sa zvyšuje diuréza a prejavuje antihypertenzný účinok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Súvisiace s kandesartanom

Pri hypertenzii spôsobuje kandesartan od dávky závislé dlhodobé zníženie arteriálneho krvného tlaku. Antihypertenzný účinok je vyvolaný poklesom systémovej periférnej rezistencie, a to bez reflexného zvýšenia srdcovej frekvencie. Neexistujú žiadne náznaky závažnej alebo nadmernej hypotenzie po prvej dávke alebo *rebound* efektu po ukončení liečby.

Po podaní jednorazovej dávky kandesartanu nastupuje antihypertenzný účinok zvyčajne do 2 hodín. Pri kontinuálnej liečbe sa väčšina hypotenzného účinku pri akejkoľvek dávke zvyčajne dosiahne do 4 týždňov a pretrváva počas dlhobodej liečby. Z metaanalýzy vyplýva, že priemerný aditívny účinok zvýšenia dávky zo 16 mg na 32 mg raz denne bol malý. Vzhľadom na interindividuálnu variabilitu možno u niektorých pacientov očakávať vyšší účinok ako je priemer. Kandesartan užívaný raz denne zabezpečuje účinné a plynulé zníženie krvného tlaku počas 24 hodín s malým rozdielom medzi maximálnymi a minimálnymi hodnotami krvného tlaku nameranými počas dávkovacieho intervalu. Antihypertenzný účinok a znášanlivosť kandesartanu a losartanu boli porovnávané v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách s celkovým počtom 1 268 pacientov s miernou až stredne závažnou hypertenziou. Pokles krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu (systolický/diastolický) pri kandesartane v dávke 32 mg jedenkrát denne bol 13,1/10,5 mmHg a pri draselnej soli losartanu 100 mg jedenkrát denne bol 10,0/8,7 mmHg (rozdiel v znížení krvného tlaku 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Lieky inhibujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón majú slabší antihypertenzný účinok u pacientov čiernej pleti (zvyčajne populácia s nízkou hladinou renínu) ako u nečernošských pacientov. To platí aj pre kandesartan. V otvorenom klinickom skúšaní u 156 pacientov s diastolickou hypertenziou bolo zníženie krvného tlaku počas liečby kandesartanom významne menšie u černochovo ako u nečernošských pacientov (14,4/10,3 mmHg verus 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan zvyšuje prietok krvi obličkami a nemá žiadny vplyv na rýchlosť glomerulárnej filtrácie alebo ju zvyšuje, pričom rezistencia obličkových ciev a filtračná frakcia sú znížené. V 3-mesačnej klinickej

štúdiu u hypertenzných pacientov s diabetom mellitus 2. typu a mikroalbuminúriou znížila antihypertenzná liečba kandesartanom vylučovanie albumínu močom (pomer albumín/kreatinín: priemerne 30 %, 95 % IS 15 – 42 %). V súčasnosti nie sú údaje o účinku kandesartanu na progresiu diabetickej nefropatie.

Účinky kandesartanu v dávke 8 – 16 mg (priemerná dávka 12 mg) jedenkrát denne na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu boli hodnotené v randomizovanom klinickom skúšaní, ktoré zahŕňalo 4 937 starších pacientov (vo veku 70 – 89 rokov, 21 % vo veku nad 80 rokov) s miernou až stredne závažnou hypertenziou so sledovaním v priemere 3,7 rokov (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Pacienti dostávali kandesartan alebo placebo s ďalšou antihypertenznou liečbou pridanou podľa potreby. Krvný tlak sa znížil zo 166/90 na 145/80 mmHg v skupine s kandesartanom a zo 167/90 na 149/82 mmHg v kontrolnej skupine. Z hľadiska primárneho cieľového parametra nebol žiadny štatisticky významný rozdiel vo výskyte závažných kardiovaskulárnych udalostí (kardiovaskulárna mortalita, nefatálna apoplexia a nefatálny infarkt myokardu). V skupine s kandesartanom bolo 26,7 udalostí na 1 000 pacientorokov oproti 30,0 príhodám na 1 000 pacientorokov v kontrolnej skupine (relatívne riziko 0,89, 95 % IS 0,75 – 1,06, $p = 0,19$).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) a VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bolo navrhnuté na overenie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bola predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené nežiaduce udalosti a sledované závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Súvisiace s indapamidom

Štúdie II. a III. fázy s použitím monoterapie indapamidom preukázali antihypertenzný účinok trvajúci 24 hodín. Tento účinok bol prítomný pri dávkach s miernou intenzitou diuretického účinku.

Antihypertenzný účinok indapamidu súvisí so zlepšením *compliance* artérií a znížením odporu arteriol a celkovej periférnej rezistencie.

Indapamid redukuje hypertrofiu ľavej komory.

Terapeutický účinok tiazidových a im príbuzných diuretík dosiahne pri určitej dávke *plató*, zatiaľ čo výskyt nežiaducich účinkov so zvyšovaním dávky naďalej stúpa. Dávka sa nemá zvyšovať, ak je liečba neúčinná.

U hypertonikov bolo z krátko-, stredno- a dlhodobého hľadiska tiež preukázané, že indapamid:

- neinterferuje s metabolizmom lipidov: triglyceridov, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu,
- neinterferuje s metabolizmom sacharidov, a to ani u diabetických hypertonikov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Kandesartan

Kandesartan-cilexetil sa po perorálnom podaní konvertuje na liečivo kandesartan. Absolútna biologická dostupnosť kandesartanu po podaní perorálneho roztoku kandesartanu-cilexetilu je približne 40 %. Relatívna biologická dostupnosť tabletovej formy v porovnaní s perorálnym roztokom je približne 34 % s veľmi malou variabilitou. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť tablety je teda 14 %. Priemerné maximálne sérové koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu za 3 – 4 hodiny po užití tablety. Koncentrácie kandesartanu v sére sa zvyšujú priamo úmerne so zvyšujúcimi sa dávkami v terapeutickom dávkovacom rozmedzí. Vo farmakokinetike kandesartanu sa nepozorovali žiadne rozdiely súvisiace s pohlavím. Jedlo nemá významný vplyv na veľkosť plochy pod krivkou sérovej koncentrácie kandesartanu (AUC) v závislosti od času.

Kandesartan sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny (viac ako 99 %). Zdanlivý distribučný objem kandesartanu je 0,1 l/kg.

Biologická dostupnosť kandesartanu nie je ovplyvnená jedlom.

Indapamid

Indapamid má vysokú biologickú dostupnosť (93 %). Čas do dosiahnutia maximálnych koncentrácií v krvi (T_{max}) sa pohybuje od 1 do 2 hodín po podaní 2,5 mg dávky. Väzba indapamidu na plazmatické bielkoviny je viac ako 75 %. Polčas eliminácie z plazmy je 14 až 24 hodín (v priemere 18 hodín). Pri opakovanom podávaní indapamidu dosiahnu zvyšujúce sa hladiny plazmatických koncentrácií *plató* v porovnaní s jednorazovým podaním, ale toto „*plató*“ ostáva v priebehu času stabilné a nevedie k akumulácii liečiva.

Biotransformácia a eliminácia

Kandesartan

Kandesartan sa vylučuje prevažne v nezmenenej forme močom a žľou a iba v malej miere sa eliminuje pečenným metabolizmom (CYP2C9). Dostupné štúdie interakcií nenaznačujú žiadny účinok na CYP2C9 a CYP3A4. Na základe *in vitro* údajov sa neočakáva žiadna interakcia *in vivo* s liekmi, ktorých metabolizmus je závislý od izoenzýmov cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4. Terminálny polčas kandesartanu je približne 9 hodín. Po podaní opakovaných dávok nedochádza k akumulácii liečiva.

Celkový plazmatický klírens kandesartanu je približne 0,37 ml/min/kg, pričom renálny klírens je približne 0,19 ml/min/kg. Kandesartan sa eliminuje obličkami glomerulárnou filtráciou a aktívnou tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní ^{14}C značeného kandesartanu-cilexetilu sa približne 26 % dávky vylúči močom ako kandesartan a 7 % ako neaktívny metabolit, zatiaľ čo približne 56 % dávky sa vylúči stolicou ako kandesartan a 10 % ako neaktívny metabolit.

Indapamid

Renálny klírens predstavuje menej ako 10 % celkového systémového klírensu indapamidu, čo poukazuje na dominantnú úlohu hepatálneho klírensu. Metabolity indapamidu sa vylučujú hlavne močom.

Farmakokinetické parametre sa u pacientov so zlyhávaním obličiek nemenia.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Kandesartan

U starších ľudí (nad 65 rokov) boli hodnoty $C_{\max}$ kandesartanu zvýšené približne o 50 % a AUC kandesartanu približne o 80 % v porovnaní s mladšími osobami. Odpoveď krvného tlaku a výskyt nežiaducich účinkov po podaní dávky kandesartanu-cilexetilu boli podobné u mladých aj starších pacientov (pozri časť 4.2).

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa oproti pacientom s normálnou funkciou obličiek pri opakovanom podávaní hodnota $C_{\max}$ kandesartanu zvýšila približne o 50 % a hodnota AUC kandesartanu sa zvýšila približne o 70 %, ale $t_{1/2}$ ostal bez zmeny. Zmeny uvedených parametrov u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek boli približne pre $C_{\max}$ 50 % a pre AUC 110 %.

Terminálny $t_{1/2}$ kandesartanu bol u pacientov so závažnou poruchou obličiek približne dvojnásobný.

Hodnota AUC kandesartanu u pacientov podstupujúcich hemodialýzu bola podobná ako u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

V dvoch štúdiách s pacientmi s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene došlo k nárastu priemernej AUC kandesartanu približne o 20 % v jednej štúdii a 80 % v druhej štúdii (pozri časť 4.2).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú žiadne skúsenosti.

Pediatrická populácia

Kanpiduo sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti kandesartanu boli hodnotené u detí s hypertenziou vo veku 1 až < 6 rokov a vo veku 6 až < 17 rokov v dvoch farmakokinetických štúdiách s jednorazovou dávkou.

U detí vo veku 1 až < 6 rokov dostalo 10 detí s telesnou hmotnosťou 10 až < 25 kg jednorazovú dávku 0,2 mg/kg vo forme perorálnej suspenzie. Nezistila sa žiadna korelácia medzi $C_{\max}$ a AUC s vekom alebo telesnou hmotnosťou. Neboli zozbierané žiadne údaje o klírense, preto nie je známa možnosť korelácie medzi hodnotami klírensu a telesnou hmotnosťou/vekom v tejto populácii.

U detí vo veku 6 až < 17 rokov dostalo 22 detí jednorazovú dávku 16 mg vo forme tablety. Nezistila sa žiadna korelácia medzi $C_{\max}$ a AUC s vekom. Zdá sa však, že telesná hmotnosť významne koreluje s $C_{\max}$ ($p = 0,012$) a AUC ($p = 0,011$). Neboli zozbierané žiadne údaje o klírense, preto nie je známa možnosť korelácie medzi hodnotami klírensu a telesnou hmotnosťou/vekom v tejto populácii.

U detí vo veku > 6 rokov bola expozícia podobná ako u dospelých pri rovnakej dávke.

Farmakokinetika kandesartanu-cilexetilu sa neskúmala u pediatrických pacientov vo veku < 1 rok (pozri časti 4.3 a 5.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kandesartan

Pri klinicky relevantných dávkach sa nepreukázala abnormálna systémová toxicita ani toxicita pre cieľové orgány. V predklinických štúdiách bezpečnosti vykazoval kandesartan vo vysokých dávkach účinky na obličky a na parametre červených krviniek u myši, potkanov, psov a opíc. Kandesartan spôsoboval pokles hodnôt parametrov červených krviniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu).

Kandesartan vyvolal účinky na obličky (ako je intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofilné tubuly, nárast plazmatických koncentrácií močoviny a kreatinínu), ktoré mohli byť sekundárne k hypotenznému účinku vedúcemu k alterácii perfúzie obličiek. Okrem toho kandesartan vyvolal hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny sú považované za dôsledok farmakologického účinku kandesartanu. Pri terapeutických dávkach kandesartanu u ľudí sa hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárnych buniek obličiek nezdá byť relevantná.

V predklinických štúdiách u normotenzných neonatálnych a juvenilných potkanov kandesartan spôsobil pokles telesnej hmotnosti a hmotnosti srdca. Rovnako ako u dospelých zvierat sú tieto účinky prisudzované farmakologickým účinkom kandesartanu. Pri najnižšej dávke 10 mg/kg bola expozícia kandesartanu medzi 12- až 78-násobkom hladín zistených u detí vo veku 1 až < 6 rokov, ktoré dostali

kandesartan-cilexetil v dávke 0,2 mg/kg a 7- až 54-násobkom hladín zistených u detí vo veku 6 až < 17, ktoré dostali kandesartan-cilexetil v dávke 16 mg. Keďže v týchto štúdiách nebola identifikovaná úroveň bez pozorovaných účinkov, bezpečnostné rozmedzie pre účinky na hmotnosť srdca a klinický význam tohto zistenia nie sú známe.

V pokročilých štádiách gravidity sa pozorovala fetotoxicita (pozri časť 4.6).

Údaje z testov mutagenity *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že kandesartan nemá mutagénnu ani klastogénnu aktivitu pri klinickom použití.

Karcinogenita nebola dokázaná.

Systém renín-angiotenzín-aldosterón hrá kľúčovú úlohu vo vývine obličiek počas vnútromaternicového vývinu. Preukázalo sa, že blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterón vedie k abnormálnemu vývinu obličiek u veľmi mladých myší. Podávané liečivá, ktoré účinkujú priamo na systém renín-angiotenzín-aldosterón, môžu narušiť normálny vývin obličiek. Preto deti vo veku menej ako 1 rok nesmú dostávať kandesartan (pozri časť 4.3).

Je potrebné mať na pamäti, že Kanpiduo sa neodporúča u detí a dospelých mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.2).

Indapamid

Testy mutagénnych a karcinogénnych vlastností indapamidu boli negatívne.

Najvyššie dávky podané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40 až 8 000-násobok terapeutickej dávky) preukázali exacerbáciu diuretických vlastností indapamidu.

Hlavné príznaky intoxikácie počas štúdií akútnej toxicity s indapamidom podaným intravenózne alebo intraperitoneálne súviseli s farmakologickým účinkom indapamidu, t. j. bradypnoe a periférna vazodilatácia.

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu ani teratogenitu.

Fertilita nebola narušená u samcov a ani u samíc potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

makrogol 8 000
hydroxypropylcelulóza
monohydrát laktózy
kukuričný škrob
karmelóza, vápenatá soľ
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý
červený oxid železitý (E 172) – len 16 mg/2,5 mg tablety

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2023/03866-REG, 2023/03867-REG

Blister uchovávať v škatuľke na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister (PVC/PVDC – ALU): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabliet v škatuľke.

Kalendárové balenie

Blister (PVC/PVDC – ALU): 14, 28, 56, 84, 98 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Kanpiduo 8 mg/2,5 mg tablety: 58/0435/25-S
Kanpiduo 16 mg/2,5 mg tablety: 58/0436/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).