

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kanpiduo 8 mg/2,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 8 mg cileksetilkandesartanata in 2,5 mg indapamida.

Kanpiduo 16 mg/2,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 16 mg cileksetilkandesartanata in 2,5 mg indapamida.

Pomožna snov z znanim učinkom

	8 mg/2,5 mg tablete	16 mg/2,5 mg tablete
laktoza (v obliki monohidrata)	48,74 mg	41,12 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

8 mg/2,5 mg tablete: bele ali skoraj bele, okrogle, bikonveksne tablete z oznako CI1 na eni strani.
 Premer tablete: 7 mm.

16 mg/2,5 mg tablete: svetlo rožnate, lisaste, okrogle, bikonveksne tablete z oznako CI2 na eni strani.
 Premer tablete: 7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kanpiduo je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, pri katerih je krvni tlak že ustrezno urejen s sočasno uporabo kandesartana in indapamida v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji, vendar v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen dnevni odmerek je ena tableta ustrezne jakosti.
 Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Kanpiduo, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Kanpiduo mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba izvesti titracijo s posameznimi učinkovinami.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je treba vrednosti kreatinina v plazmi preračunati glede na starost, telesno maso in spol. Pri zdravljenju starejših bolnikov je treba upoštevati njihovo ledvično delovanje.

Bolniki z ledvično okvaro

Zdravilo Kanpiduo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina manjši kot 30 ml/min).

Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje.

Bolniki z jetrno okvaro

Zdravilo Kanpiduo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro in/ali holestazo (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Bolniki črne rase

Antihipertenzivni učinek zdravila Kanpiduo je manj izrazit pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras zaradi učinkovine kandesartan (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Zdravilo Kanpiduo ni priporočljivo pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Varnost in učinkovitost zdravila Kanpiduo pri teh populacijah nista bili dokazani.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Kanpiduo je treba jemati enkrat dnevno, zjutraj, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, druge sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter in/ali holestaza.
- Sočasna uporaba zdravila Kanpiduo in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina manjši kot 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4).
- Jetrna encefalopatija.
- Hipokaliemija.
- Otroci, mlajši od 1 leta (glejte poglavje 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsa opozorila in previdnostni ukrepi, povezani s posameznimi učinkovinami, veljajo tudi za zdravilo Kanpiduo.

Ledvična okvara

Zdravilo Kanpiduo je kontraindicirano pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina manjši kot 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko pri dovzetnih bolnikih med zdravljenjem s kandesartanom pričakujemo spremembe v delovanju ledvic.

Kadar se kandesartan uporablja pri hipertenzivnih bolnikih z okvaro ledvic, se priporoča redno spremljanje serumskih koncentracij kalija in kreatinina.

Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje (vrednosti kreatinina v plazmi manj kot 25 mg/l, tj. 220 µmol/l pri odraslih). Pri starejših bolnikih navedene vrednosti kreatinina v plazmi preračunamo glede na starost, telesno težo in spol.

Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, privede do zmanjšanja glomerulne filtracije. Ta lahko povzroči povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi. Takšna prehodna okvara ledvičnega delovanja nima posledic pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, vendar lahko poslabša že obstoječo okvaro ledvičnega delovanja.

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, vključno s kandesartanom, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje z zdravilom kandesartan/indapamid prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Jetrna okvara

Zdravilo Kanpiduo je kontraindicirano pri hudi jetrni okvari in/ali holestazi (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidom sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. Zdravilo Kanpiduo je treba v tem primeru takoj prenehati dajati.

Hemodializa

Med dializo je lahko krvni tlak še posebej občutljiv za blokado receptorjev AT₁, zaradi zmanjšanega volumna plazme in aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Zdravilo Kanpiduo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina manjši kot 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Stenoza ledvičnih arterij

Zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, vključno z antagonisti receptorjev angiotenzina II, kot je kandesartan, lahko pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice povzročijo povišanje koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Presaditev ledvice

Pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico, ni izkušenj z uporabo kandesartana.

Hipotenzija

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem se lahko med zdravljenjem s kandesartanom pojavi hipotenzija. Pojav hipotenzije je možen tudi pri hipertenzivnih bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumenom, na primer tistih, ki dobivajo velike odmerke diuretikov. Pri uvedbi zdravljenja je potrebna previdnost, treba pa je tudi poskusiti odpraviti hipovolemijo.

Zdravilo Kanpiduo ni primerno za začetno zdravljenje. Preden bolnik preide na uporabo zdravila Kanpiduo, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin.

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Anestezija in kirurški posegi

Zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti receptorjev angiotenzina II, med anestezijo in kirurškim posegom pojavi hipotenzija. Zelo redko je hipotenzija tako huda, da je potrebno intravensko dajanje tekočin in/ali vazokonstriktorjev.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke (obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija)

Kot pri drugih vazodilatatorjih je pri bolnikih s hemodinamično pomembno stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo potrebna posebna previdnost.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, ki učinkujejo tako, da zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Zato se uporaba zdravila Kanpiduo ne priporoča.

Količina kalija v plazmi

Sočasno jemanje kandesartana in diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija in nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo povečanje koncentracije kalija (npr. heparina, kotrimoksazola, poznanega tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), lahko povzroči povišanje serumskih koncentracij kalija pri bolnikih s hipertenzijo. Koncentracije kalija je treba ustrezno spremljati.

Kombinacija zaviralca ACE, diuretika, ki zadržuje kalij (npr. spironolaktone), in kandesartana se ne priporoča in je ustrezna samo po skrbnem ovrednotenju možnih koristi in tveganj zdravljenja.

Največje tveganje, ki nastane pri zdravljenju s tiazidnimi in sorodnimi diuretiki, kot je indapamid, je hipokaliemija. Hipokaliemija lahko povzroči mišične motnje. Poročali so o primerih rabdomiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav hipokaliemije (< 3,4 mmol/l) je treba preprečiti pri določenih visoko rizičnih skupinah, in sicer pri bolnikih, ki so podhranjeni in/ali sočasno jemljejo več zdravil, pri starejših, pri bolnikih s cirozo jeter ter z edemom in ascitesom, pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo in srčnim popuščanjem. Pri teh bolnikih hipokaliemija poveča kardiotsičnost preparatov digitalisa in tveganje za nastanek aritmij.

Bolniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je bolezen prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija (kot tudi bradikardija) je torej dejavnik tveganja za nastop hudih aritmij, še posebej potencialno usodnih motenj srčnega ritma tipa *torsades de pointes*.

Omenjenim bolnikom je treba vrednosti kalija v plazmi meriti pogosteje, prvo meritev pa opraviti v prvem tednu zdravljenja.

Če opazimo hipokaliemijo, jo je treba odpraviti. Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z znižano koncentracijo magnezija v serumu, je lahko neodzivna na zdravljenje, če se magnezij v serumu ne popravi.

Kandesartan lahko povzroči hiperkaliemijo, medtem ko lahko indapamid povzroči hipokaliemijo, kar utemeljuje razloge za njuno sočasno uporabo.

Količina natrija v plazmi

Vrednost natrija v plazmi je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in kasneje v rednih presledkih. Zmanjšanje vrednosti natrija v plazmi je lahko sprva asimptomatično, zato je redno merjenje nujno. Pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo jeter morajo biti merjenja še pogostejša (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkalozе: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Količina magnezija v plazmi

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Za tiazide in njim sorodne diuretike, vključno z indapamidom, so dokazali, da povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko privede do hipomagneziemije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Količina kalcija v plazmi

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in povzročijo blago in prehodno povečanje vrednosti kalcija v plazmi. Evidentna hiperkalcemija lahko nastane zaradi še neodkritega hiperparatiroidizma.

Zdravljenje je treba pred katerim koli pregledom delovanja obščitničnih žlez prekiniti.

Glukoza v krvi

Pomembno je, da bolnikom s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z indapamidom, merimo glukozo v krvi, zlasti pri hipokaliemiji.

Sečna kislina

Pri bolnikih s hiperurikemijo, ki se zdravijo z indapamidom, se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

Splošno

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), lahko zdravljenje z drugimi zdravili, ki vplivajo na ta sistem, povzroči akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali, v redkih primerih, akutno odpoved ledvic. Možnost podobnih učinkov z antagonisti receptorjev angiotenzina II ni mogoče izključiti. Kot pri vseh antihipertenzivih učinkovinah lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Antihipertenzivni učinek kandesartana lahko povečajo druga zdravila, ki znižujejo krvni tlak, bodisi da so predpisana za zniževanje krvnega tlaka ali za druge indikacije.

Nosečnost

Zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Pri bolnicah po menarhi je treba redno ocenjevati možnost nosečnosti. Dati je treba ustrezne informacije in/ali ukrepati, da bi preprečili tveganje za izpostavljenost med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

Fotosenzitivnost

Pri jemanju tiazidov in njim sorodnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzitivna reakcija, priporočamo prenehanje zdravljenja. Če ocenite, da je potrebno ponovno jemanje diuretika, priporočamo, da bolnik zaščiti dele telesa, ki so izpostavljeni soncu ali umetnim žarkom UVA.

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Športniki

Športnike je treba opozoriti na dejstvo, da zdravilo vsebuje indapamid, ki lahko povzroči pozitiven izvid testov za doping.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

Sulfonamidi ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom zaprtega zakotja lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev jemanja zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Pomožne snovi

Zdravilo Kanpiduo vsebuje laktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, skupne kandesartanu in indapamidu

Kombinacije, ki niso priporočljive

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povišanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Podoben učinek je možen tudi pri uporabi antagonistov receptorjev angiotenzina II. Sočasna uporaba kandesartana z litijem se odsvetuje. Sočasno jemanje indapamida in litija lahko povzroči povečanje koncentracije litija v plazmi z znaki prevelikega odmerjanja, kot jih ugotavljamo pri prehrani brez natrija (zmanjšanje izločanja litija v urin). Če je uporaba zdravila Kanpiduo nujna, je treba skrbno spremljati vrednosti litija v plazmi in prilagoditi odmere s titracijo posameznih učinkovin.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE)

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Ko začnemo zdravljenje z ACE inhibitorjem, se pri bolnikih s predhodno čezmerno izgubo natrija (zlasti pri bolnikih z zožitvijo ledvične arterije) lahko pojavita nenadna hipotenzija in/ali akutna ledvična odpoved.

Pri bolnikih s hipertenzijo, pri katerih je predhodno zdravljenje z diuretikom povzročilo čezmerno izgubo natrija, je treba:

- prekiniti zdravljenje z zdravilom Kanpiduo 3 dni pred začetkom zdravljenja z zaviralcem ACE in po potrebi ponovno uvesti diuretik, ki ne zadržuje kalija;
- ali dati zaviralec ACE v majhnih začetnih odmerkih in jih le postopoma povečevati.

V prvih tednih zdravljenja z zaviralcem ACE je treba spremljati ledvično delovanje (vrednosti kreatinina v plazmi).

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (sistemska), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilna kislina v velikih odmerkih (≥ 3 g/dan):

Če se antagonisti receptorjev angiotenzina II, kot je kandesartan, jemljejo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), je lahko antihipertenzivni učinek šibkejši. Kakor zaviralci ACE lahko tudi antagonisti receptorjev angiotenzina II, če se uporabljajo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, povečajo tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, in povišane serumske koncentracije kalija, zlasti pri bolnikih, ki imajo že prej slabo delovanje ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani in po začetku sočasnega zdravljenja, ter občasno pozneje, je treba razmisliti o spremljanju delovanja ledvic.

Možno je zmanjšanje antihipertenzivnega učinka indapamida. Tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi pri dehidriranih bolnikih (zmanjšana glomerulna filtracija). Bolnike je treba hidrirati in na začetku zdravljenja spremljati ledvično delovanje.

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

Diuretiki, ki zadržujejo kalij (amilorid, spironolakton, triamteren)

Sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil (npr. heparina) lahko zviša koncentracije kalija. Koncentracijo kalija je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Čeprav so te kombinacije koristne za nekatere bolnike, lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo). Spremljati je treba vrednosti kalija v plazmi, opraviti EKG in po potrebi prilagoditi zdravljenje.

Interakcije, povezane s kandesartanom

Spojine, ki so jih proučevali v kliničnih farmakokinetičnih študijah, vključujejo hidroklorotiazid, varfarin, digoksin, peroralne kontraceptive (npr. etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin in enalapril. Do zdaj niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij s temi zdravili.

Interakcije, povezane z indapamidom

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes:

- antiaritmiki skupine IA (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki skupine III (amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilij),
- nekateri antipsihotiki:
 - fenotiazini (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
 - benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butirofenoni (droperidol, haloperidol),
- drugi antipsihotiki (npr. pimoizid),
- druge učinkovine (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin).

Povečano tveganje za pojav ventrikularnih aritmij, zlasti *torsades de pointes* (hipokaliemija je dejavnik tveganja). Preden uvedemo to kombinacijo, je treba spremljati bolnika zaradi možnosti

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pojava hipokaliemije in jo po potrebi odpraviti. Potrebno je klinično spremljanje, spremljanje vrednosti elektrolitov v plazmi in EKG-ja. Uporabiti je treba zdravila, ki ob prisotnosti hipokaliemije ne povzročajo *torsades de pointes*.

Druge učinkovine, ki povzročajo hipokaliemijo: amfotericin B (i.v.), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakozaktid, stimulantna odvajala
Poveča se tveganje za nastanek hipokaliemije (aditivni učinek).

Vrednosti kalija v plazmi je treba spremljati in jih po potrebi urediti. Posebej je treba biti pozoren pri bolnikih, ki sočasno jemljejo digitalis. Ti bolniki naj jemljejo nestimulantna odvajala.

Baklofen

Povečan antihipertenzivni učinek.

Bolnik naj zaužije dovolj tekočine; na začetku zdravljenja je treba spremljati ledvično delovanje.

Preparati digitalisa

Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa.

Spremljati je treba vrednosti kalija in magnezija v plazmi, opraviti EKG in po potrebi prilagoditi zdravljenje.

Kombinacije, ki zahtevajo posebno pozornost

Alopurinol

Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

Metformin

Povečano tveganje za laktacidozo zaradi metformina, ki jo povzroči morebitna funkcionalna ledvična odpoved, povezana z diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Moškim z vrednostmi kreatinina v plazmi, večjimi od 15 mg/l (135 µmol/l), in ženskam z več kot 12 mg/l (110 µmol/l) metformina ne smemo predpisovati.

Jodirana kontrastna sredstva

Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov obstaja povečano tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi, zlasti ob dajanju velikih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega kontrastnega sredstva je treba bolnika rehidrirati.

Imipraminu podobni antidepressivi, nevroleptiki

Poveča se antihipertenzivni učinek in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (aditivni učinek).

Kalcij (soli)

Tveganje za pojav hiperkalcemije zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin, takrolimus

Tveganje za povečanje vrednosti kreatinina v plazmi brez spremembe vrednosti ciklosporina v krvi, tudi če ni čezmerne izgube vode ali natrija.

Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sistemski)

Antihipertenzivni učinek je lahko zmanjšan (zadrževanje natrija in vode zaradi kortikosteroidov).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Kanpiduo ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti in je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Uporaba zdravila Kanpiduo med dojenjem ni priporočljiva.

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Nosečnost

Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov receptorjev angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšanje delovanja ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje), pri novorojenčku pa toksične učinke (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste receptorjev angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša materin plazemski volumen, kakor tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroči fetoplacentalno ishemijo in zaostajanje v rasti.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov indapamida na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi indapamida bolje izogibati.

Dojenje

Ni podatkov o uporabi kandesartana med dojenjem, zato uporaba kandesartana med dojenjem ni priporočena. Boljša izbira so alternativna zdravila z boljše uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavita preobčutljivost za sulfonamidna zdravila in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka.

Uporaba indapamida med dojenjem ni priporočljiva.

Plodnost

Študije škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka na plodnost pri samicah in samcih podgan (glejte poglavje 5.3). Vplivov na plodnost pri ljudeh ni pričakovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivih zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Vendar se pri posameznih bolnikih lahko pojavijo različne reakcije na znižanje krvnega tlaka. Med zdravljenjem z

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravilom Kanpiduo je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost, kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)
- zelo redki ($< 1/10\,000$)
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Povzetek varnostnega profila

V kontroliranih kliničnih študijah s kandesartanom so bili neželeni učinki blagi in prehodni. Skupna incidenca neželenih učinkov ni bila povezana z odmerkom kandesartana ali starostjo. Delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil s kandesartanom (3,1 %) podoben kot s placebom (3,2 %). V skupni analizi podatkov kliničnih preskušanj pri hipertenzivnih bolnikih so bili neželeni učinki s kandesartanom opredeljeni kot incidenca neželenih učinkov s kandesartanom vsaj 1 % večja od tiste s placebom. Po tej opredelitvi so bili najpogostejši neželeni učinki omotica/vrtoglavica, glavobol in okužba dihal.

Najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem z indapamidom so hipokaliemija, preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam, in makulopapulozni izpuščaji.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Organski sistem	Neželeni učinki	kandesartan	indapamid
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	okužba dihal	pogosti	–
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	levkopenija, agranulocitoza	zelo redki	zelo redki
	nevtropenija	zelo redki	–
	trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitična anemija	–	zelo redki
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hiperkaliemija	zelo redki	–
	hipokaliemija	–	pogosti
	hiponatriemija	zelo redki	občasni
	hipokloremija, hipomagneziemija	–	redki
	hiperkalcemija	–	zelo redki
<i>Bolezni živčevja</i>	vrtoglavica, glavobol	pogosti	redki
	utrujenost, parestezija	–	redki
	sinkopa	–	neznana pogostnost
<i>Očesne bolezni</i>	miopija, zamegljen vid, okvara vida, akutni glavkom zaprtega zakotja, odstop žilnice	–	neznana pogostnost
<i>Srčne bolezni</i>	aritmija	–	zelo redki
	<i>torsade de pointes</i> (lahko smrtne) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	–	neznana pogostnost
<i>Žilne bolezni</i>	hipotenzija	–	zelo redki

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	kašelj	zelo redki	–
<i>Bolezni prebavil</i>	navzea	zelo redki	redki
	driska	neznana pogostnost	–
	bruhanje	–	občasni
	zaprte, suha usta	–	redki
	pankreatitis	–	zelo redki
	intestinalni angioedem	zelo redki	–
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	nenormalno delovanje jeter	zelo redki	zelo redki
	zvišanje jetrnih encimov	zelo redki	–
	hepatitis	zelo redki	neznana pogostnost
	možnost pojava jetrne encefalopatije v primeru okvarjenega jetrnega delovanja (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	–	neznana pogostnost
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	angioedem, izpuščaj, urtikarija, pruritus	zelo redki	–
	preobčutljivostne reakcije, makulopapulozni izpuščaji	–	pogosti
	angioedem, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom	–	zelo redki
	možnost poslabšanja obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa, fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)	–	neznana pogostnost
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija	zelo redki	neznana pogostnost
	bolečine v hrbtu, artralgijska	zelo redki	–
	mišični spazmi, mišična šibkost, rabdomioliza	–	neznana pogostnost
<i>Bolezni sečil</i>	okvara ledvic, vključno z odpovedjo ledvic pri občutljivih bolnikih (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	erektilna disfunkcija	–	občasni
<i>Preiskave</i>	podaljšanje QT pri elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5), zvišanje vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4), zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi (glejte poglavje 4.4)	–	neznana pogostnost

Opis izbranih neželenih učinkov

Med kliničnimi študijami II. in III. faze, ki so primerjale indapamid 1,5 mg in 2,5 mg, je analiza kalija v plazmi pokazala od odmerka odvisen učinek indapamida:

- indapamid 1,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.
- indapamid 2,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 25 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 10 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,41 mmol/l.

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Laboratorijske preiskave

Na splošno kandesartan ni klinično pomembno vplival na običajne laboratorijske vrednosti. Opazili so majhno znižanje hemoglobina, tako kot pri drugih zaviralcih sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Pri bolnikih, ki prejemajo kandesartan, po navadi ni treba rutinsko spremljati laboratorijskih vrednosti. Pri bolnikih z okvaro ledvic pa je priporočljivo redno spremljanje koncentracije kalija in kreatinina v serumu (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na podlagi farmakologije sta najverjetnejša glavna znaka prevelikega odmerjanja kandesartana simptomatska hipotenzija in omotica. Opisani so posamezni primeri prevelikega odmerjanja (do 672 mg kandesartana); okrevanje odraslih bolnikov je v teh primerih potekalo brez zapletov.

Indapamid ni toksičen pri odmerkih do 40 mg, kar je približno 16-kraten terapevtski odmerek. Znaki akutne zastrupitve so predvsem motnje ravnovesja vode in elektrolitov (hiponatriemija, hipokaliemija), ki se kažejo kot slabost, bruhanje, hipotenzija, konvulzije, vrtoglavica, dremavost, zmedenost, poliurija ali oligurija, lahko tudi vse do anurije (zaradi hipovolemije).

Zdravljenje

Začetni ukrep pri prevelikem odmerjanju zdravila Kanpiduo za zmanjšanje absorpcije zaužitih učinkovin je lahko vnos aktivnega oglja, čemur naj sledi vzpostavitev ravnovesja vode in elektrolitov v zdravstveni ustanovi. Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in spremljati vitalne znake. Bolnika je treba poleči in mu dvigniti noge. Če to ne zadošča, je treba povečati volumen plazme z infuzijo, npr. z infuzijo fiziološke raztopine. Če naštetih ukrepov ne zadoščajo, se lahko uporabi simpatomimetična zdravila. Hemodializa ne odstrani kandesartana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs) in diuretiki, oznaka ATC: C09DA06

Mehanizem delovanja

Kandesartan je antagonist receptorjev angiotenzina II. Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon sistema renin-angiotenzin-aldosteron in ima vlogo v patofiziologiji hipertenzije, srčnega popuščanja in

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

drugih kardiovaskularnih bolezni. Vlogo ima tudi pri patogenezi hipertrofije in okvare končnih organov. Glavni fiziološki učinki angiotenzina II, npr. vazokonstrikcija, stimulacija aldosterona, uravnavanje homeostaze soli in vode ter stimulacija celične rasti, potekajo prek receptorjev tipa 1 (AT₁).

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolnim obročem in je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Deluje tako, da zavira reabsorpcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu.

Farmakodinamični učinki

Cileksetilkandesartanat je predzdravilo, primerno za peroralno uporabo. Med absorpcijo iz prebavil se z estersko hidrolizo hitro spremeni v učinkovino, kandesartan. Kandesartan je antagonist receptorjev angiotenzina II, selektiven za receptorje AT₁; nanje se veže močno in se z njih sprošča počasi. Nima agonističnega delovanja.

Kandesartan ne zavira ACE, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ne vpliva na ACE in ne stopnjuje delovanja bradikina ali snovi P. V kontroliranih kliničnih preskušanjih, ki so primerjala kandesartan z zaviralci ACE, je bila incidenca kašlja manjša pri bolnikih, ki so prejeli kandesartan. Kandesartan se ne veže oz. ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, pomembnih za kardiovaskularno regulacijo. Posledica antagonizma na receptorjih angiotenzina II (AT₁) je z odmerkom povezano povečanje plazemske ravni renina, angiotenzina I in angiotenzina II ter zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona.

Indapamid poveča izločanje natrija in kloridov z urinom, v manjši meri pa tudi izločanje kalija in magnezija. Tako poveča izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

Klinična učinkovitost in varnost

Povezano s kandesartanom

Pri hipertenziji kandesartan povzroči od odmerka odvisno, dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Antihipertenzivno delovanje je posledica zmanjšane sistemske periferne upornosti, brez refleksnega povečanja srčne frekvence. Ni znakov, da bi se po prvem odmerku pojavila resna ali čezmerna hipotenzija, ali da bi se po prenehanju zdravljenja pojavil povratni učinek.

Po uporabi enkratnega odmerka kandesartana se antihipertenzivni učinek po navadi pojavi v 2 urah. Med stalnim zdravljenjem je večina znižanja krvnega tlaka z vsemi odmerki na splošno dosežena v štirih tednih in se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. Po ugotovitvah metaanalize je bil povprečni dodatni učinek povečanja odmerka s 16 mg na 32 mg enkrat na dan majhen. Upoštevajoč interindividualno variabilnost je pri nekaterih bolnikih mogoče pričakovati nadpovprečen učinek. Kandesartan enkrat na dan zagotavlja učinkovito in enakomerno 24-urno znižanje krvnega tlaka z majhno razliko med največjim in najmanjšim učinkom med odmernim intervalom. Antihipertenzivni učinek in prenašanje kandesartana in losartana so primerjali v dveh randomiziranih, dvojno slepih študijah pri skupno 1268 bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo. Največje znižanje tlaka (sistoličnega/diastoličnega) je bilo z 32 mg kandesartana enkrat na dan 13,1/10,5 mmHg in s 100 mg losartana enkrat na dan 10,0/8,7 mmHg (razlika v znižanju krvnega tlaka 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Zdravila, ki blokirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, imajo pri bolnikih črne rase manj izrazit antihipertenzivni učinek (po navadi gre za populacijo z nizkim reninom) kot pri bolnikih drugih ras. To velja tudi za kandesartan. V odprtem kliničnem preskušanju pri 5156 bolnikih z diastolično hipertenzijo je bilo znižanje krvnega tlaka med zdravljenjem s kandesartanom značilno manjše pri bolnikih črne rase kot pri drugih rasah (14,4/10,3 mmHg v primerjavi z 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kandesartan poveča pretok krvi skozi ledvice in ne vpliva na hitrost glomerularne filtracije ali pa jo poveča, medtem ko sta ledvični žilni upor in filtracijska frakcija zmanjšana. V 3-mesečni klinični študiji pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo je antihipertenzivno zdravljenje s kandesartanom zmanjšalo izločanje albumina v urinu (razmerje albumin/kreatinin, povprečje 30 %, 95 % IZ: od 15 do 42 %). Trenutno ni podatkov o učinku kandesartana na napredovanje diabetične nefropatije.

Učinke odmerkov od 8 do 16 mg kandesartana (povprečni odmerek 12 mg), enkrat na dan, na kardiovaskularno obolevnost in umrljivost so ocenili v randomiziranem kliničnem preskušanju pri 4937 starejših bolnikih (starih od 70 do 89 let, 21 % starih 80 let ali več) z blago do zmerno hipertenzijo; bolnike so spremljali povprečno 3,7 leta (študija SCOPE; *Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*). Bolniki so prejeli kandesartan ali placebo, ki so ju po potrebi kombinirali z drugimi antihipertenzivi. Krvni tlak se je v skupini s kandesartanom znižal s 166/90 na 145/80 mmHg in v kontrolni skupini s 167/90 na 149/82 mmHg. Primarni opazovani dogodek, pomembni kardiovaskularni dogodki (kardiovaskularna umrljivost, možganska kap brez smrtnega izida in miokardni infarkt brez smrtnega izida), se med skupinama ni statistično značilno razlikoval. V skupini s kandesartanom so zabeležili 26,7 dogodka na 1000 bolnik-let, v kontrolni skupini pa 30,0 dogodkov na 1000 bolnik-let (relativno tveganje 0,89, 95 % IZ: od 0,75 do 1,06, p = 0,19).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni neželeni učinki interesa (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Povezano z indapamidom

Študije II. in III. faze z monoterapijo so pokazale, da ima indapamid antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Učinek je bil prisoten pri odmerkih z blagim diuretičnim delovanjem.

Antihipertenzivni učinek indapamida je povezan z izboljšanjem podajnosti arterij ter zmanjšanjem arteriolarnega in skupnega periferne upora.

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Pri tiazidnih in sorodnih diuretikih terapevtski učinek po določenem odmerku doseže plato, medtem ko se neželeni učinki še naprej povečujejo. Če je zdravljenje neučinkovito, se odmerek ne sme povečevati.

Raziskave kratkotrajnega, srednje dolgega in dolgotrajnega zdravljenja pri hipertenzivnih bolnikih so pokazale, da indapamid:

- ne vpliva na presnovo lipidov – trigliceridov, holesterola LDL in holesterola HDL;
- ne vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, tudi pri sladkornih bolnikih s hipertenzijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Kandesartan

Po peroralni uporabi se cileksetilkandesartanat spremeni v učinkovino kandesartan. Absolutna biološka uporabnost kandesartana je po uporabi peroralne raztopine cileksetilkandesartanata približno 40 %. Relativna biološka uporabnost tablet v primerjavi z isto peroralno raztopino je približno 34 % in kaže zelo majhno variabilnost. Ocenjena absolutna biološka uporabnost tablet je tako 14 %. Povprečna največja koncentracija v serumu (C_{max}) je dosežena v 3 do 4 urah po zaužitju tablete. Koncentracija kandesartana v serumu se v območju terapevtskih odmerkov s povečevanjem odmerka povečuje linearno. V farmakokinetiki kandesartana niso ugotovili s spolom povezanih razlik. Hrana nima pomembnega vpliva na površino pod krivuljo serumske koncentracije kandesartana v odvisnosti od časa (AUC).

Kandesartan je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi (več kot 99 %). Navidezni volumen porazdelitve kandesartana je 0,1 l/kg. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kandesartana.

Indapamid

Indapamid ima visoko biološko uporabnost (93 %). Največja koncentracija v krvi (T_{max}) je dosežena v 1 uri do 2 urah po zaužitju 2,5 mg. Več kot 75 % indapamida se veže na beljakovine v plazmi. Razpolovni čas izločanja iz plazme je 14 do 24 ur (povprečno 18 ur). Ponavljajoče dajanje indapamida zviša raven plazemskih koncentracij na plato v primerjavi z enkratnim dajanjem, vendar se ta »plato« s časom ne spreminja (ostane stabilen) in ne vodi do kopičenja.

Biotransformacija in izločanje

Kandesartan

Kandesartan se v glavnem izloči nespremenjen v urinu in žolču in se le v majhni meri odstrani s presnovo v jetrih (CYP2C9). Študije medsebojnega delovanja, ki so na voljo, ne kažejo vpliva na CYP2C9 in CYP3A4. Na osnovi *in vitro* podatkov, ne pričakujemo, da bo *in vivo* prišlo do medsebojnega delovanja z zdravili, katerih presnova je odvisna od izoenzimov citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4. Terminalni razpolovni čas kandesartana je približno 9 ur. Po več odmerkih ne pride do kopičenja.

Celotni plazemski očistek kandesartana je približno 0,37 ml/min/kg in njegov ledvični očistek je približno 0,19 ml/min/kg. V ledvicah se kandesartan izloča z glomerulno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo. Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega cileksetilkandesartanata se približno 26 % odmerka izloči v urinu kot kandesartan in 7 % kot neaktivni presnovek, približno 56 % odmerka pa se pojavi v blatu kot kandesartan in 10 % kot neaktivni presnovek.

Indapamid

Ledvični očistek predstavlja manj kot 10 % celotnega sistemskega očistka indapamida, kar kaže na prevladujočo vlogo jetrnega očistka. Presnovljen indapamid se odstranjuje iz telesa predvsem z urinom. Pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije se farmakokinetični parametri ne spremenijo.

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Kandesartan

Pri starejših osebah (nad 65 let) se $C_{\max}$ v primerjavi z mladimi osebami poveča za približno 50 %, AUC pa za približno 80 %. Toda odziv krvnega tlaka in incidenca neželenih učinkov sta po določenem odmerku cileksetilkandesartanata pri mladih in starejših bolnikih podobna (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic sta se $C_{\max}$ in AUC kandesartana med večkratnim odmerjanjem povečali za približno 50 % ($C_{\max}$) in 70 % (AUC), $t_{1/2}$ pa se ni spremenil v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic sta bili ti spremembi 50 % oz. 110 %. Terminalni $t_{1/2}$ kandesartana se je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic približno podvojil. AUC kandesartana je bil pri bolnikih na hemodializi podoben kot pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. V dveh študijah, ki sta vključevali bolnike z blago do zmerno okvaro jeter, so ugotovili povečanje povprečne AUC kandesartana za približno 20 % v eni in 80 % v drugi študiji (glejte poglavje 4.2). Izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Pediatrična populacija

Zdravilo Kanpiduo ni priporočljivo pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetične lastnosti kandesartana so ocenili pri hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do < 6 let in od 6 do < 17 let v dveh farmakokinetičnih študijah enkratnega odmerka.

Med otroki, starimi od 1 do < 6 let, je 10 otrok s telesno maso od 10 do < 25 kg prejelo enkratni odmerek 0,2 mg/kg v peroralni suspenziji. $C_{\max}$ in AUC nista korelirali ne s starostjo ne s telesno maso. Podatkov o očistku niso zbirali, zato morebitna korelacija med očistkom in telesno maso / starostjo v tej populaciji ni znana.

Med otroki, starimi od 6 do < 17 let, je 22 otrok prejelo enkratni odmerek 16 mg tablete. $C_{\max}$ in AUC nista korelirali s starostjo. Kot kaže, pa telesna masa značilno korelira s $C_{\max}$ ($p = 0,012$) in z AUC ($p = 0,011$). Podatkov o očistku niso zbirali, zato morebitna korelacija med očistkom in telesno maso / starostjo v tej populaciji ni znana.

Pri otrocih, starih > 6 let, je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih, ki so dobili enak odmerek.

Farmakokinetika cileksetilkandesartanata ni raziskana pri pediatričnih bolnikih, starih < 1 leto (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kandesartan

V klinično pomembnih odmerkih niso ugotovili nenormalnih sistemskih toksičnih učinkov ali toksičnih učinkov na ciljnih organih. V predkliničnih študijah varnosti so veliki odmerki kandesartana pri miših, podganah, psih in opicah vplivali na ledvice in parametre rdečih krvnih celic. Kandesartan je povzročil zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita). Kandesartan je povzročil učinke na ledvicah (npr. intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilne tubule, povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v plazmi); ti bi lahko bili sekundarni zaradi hipotenzivnega učinka, ki povzroči spremembe ledvične perfuzije. Poleg tega je kandesartan povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerularnih celic. Te spremembe so ocenili za posledice farmakološkega delovanja kandesartana. Hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic pri terapevtskih odmerkih kandesartana pri človeku po vsem sodeč ni pomembna.

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V predkliničnih študijah normotenzivnih neonatalnih in juvenilnih podgan je kandesartan povzročil zmanjšanje telesne mase in mase srca. Tako kot pri odraslih živalih velja, da so ti učinki posledica farmakološkega delovanja kandesartana. Pri najnižjem odmerku 10 mg/kg je bila izpostavljenost kandesartanu od 12- do 78-krat tolikšna kot pri otrocih, starih od 1 do < 6 let, ki so dobili cileksetilkandesartanat v odmerku 0,2 mg/kg, ter od 7- do 54-krat tolikšna kot pri otrocih, starih od 6 do < 17 let, ki so prejeli cileksetilkandesartanat v odmerku 16 mg. V teh študijah niso ugotovili ravni NOEL (*no observed effect level*), zato varnostna meja za učinke na maso srca in klinični pomen tega izsledka nista znana.

Med pozno nosečnostjo so opažali fetotoksičnost (glejte poglavje 4.6).

Podatki testiranja mutagenosti *in vitro* in *in vivo* kažejo, da kandesartan v pogojih klinične uporabe ne deluje mutageno ali klastogeno.

Dokazov o kancerogenosti ni bilo.

Sistem renin-angiotenzin-aldosteron igra ključno vlogo pri razvoju ledvic *in utero*. Ugotovljeno je, da blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron pri zelo mladih miših povzroči nenormalen razvoj ledvic. Uporaba zdravil, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron lahko spremeni normalen razvoj ledvic. Zato otroci, mlajši od 1 leta, ne smejo dobiti kandesartana (glejte poglavje 4.3).

Treba je upoštevati, da zdravilo Kanpiduo ni priporočljivo pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let (glejte poglavje 4.2).

Indapamid

Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.

Največji peroralno dani odmerki indapamida različnim živalskim vrstam (40 do 8000-kratni terapevtski odmerek) so povzročili poslabšanje diuretičnih lastnosti indapamida.

V študijah akutne toksičnosti indapamida, ki so ga dajali intravensko ali intraperitonealno, sta bila glavna simptoma zastrupitve, bradipneja in periferna vazodilatacija, povezana s farmakološkim delovanjem indapamida.

Študije škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti.

Do okvare plodnosti ni prišlo niti pri samcih niti pri samicah podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makrogol 8000
hidroksipropilceluloza
laktoza monohidrat
koruzni škrob
kalcijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat
rdeči železov oksid (E172) – samo v 16 mg/2,5 mg tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	Candesartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omot shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC – Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tablet, v škatli.

Koledarsko pakiranje

Pretisni omot (PVC/PVDC – Al): 14, 28, 56, 84, 98 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03170/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. december 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 4. 2026