

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kanpiduo, 8 mg + 2,5 mg, tabletki
Kanpiduo, 16 mg + 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kanpiduo, 8 mg + 2,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu i 2,5 mg indapamidu.

Kanpiduo, 16 mg + 2,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu i 2,5 mg indapamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

	8 mg + 2,5 mg tabletki	16 mg + 2,5 mg tabletki
Laktoza (w postaci jednowodnej)	48,74 mg	41,12 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki 8 mg + 2,5 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki oznaczone C11 po jednej stronie. Średnica tabletki: 7 mm.

Tabletki 16 mg + 2,5 mg: jasnoróżowe, nakrapiane, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki oznaczone C12 po jednej stronie. Średnica tabletki: 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kanpiduo jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą kandesartanu i indapamidu podawanych jednocześnie w takiej samej dawce jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 1 tabletki na dobę.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Kanpiduo, należy uzyskać kontrolę stanu pacjentów podczas podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych,

przyjmowanych w tym samym czasie. Dawkę produktu Kanpiduo należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia.

Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku, stężenie kreatyniny w osoczu należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć. U pacjentów w podeszłym wieku można stosować produkt Kanpiduo, kiedy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie produktu Kanpiduo jest przeciwwskazane. Leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne, kiedy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu Kanpiduo jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci rasy negroidalnej

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Kanpiduo jest słabsze u pacjentów rasy negroidalnej niż u pacjentów innych ras z powodu substancji czynnej kandesartanu (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kanpiduo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Kanpiduo w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Kanpiduo należy stosować raz na dobę, rano, podczas lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Kanpiduo z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).
- Encefalopatia wątrobowa.
- Hipokaliemia.
- Dzieci w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszelkie ostrzeżenia i środki ostrożności wynikające ze stosowania poszczególnych substancji czynnych, odnoszą się również do produktu leczniczego Kanpiduo.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Kanpiduo jest przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, u podatnych pacjentów podczas stosowania kandesartanu mogą wystąpić zmiany w czynności nerek. Podczas stosowania kandesartanu u pacjentów z nadciśnieniem i jednocześnie zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny w osoczu poniżej 2,5 mg/dl, tj. 220 μ mol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku podczas oceny czynności nerek na podstawie stężenia kreatyniny, należy wziąć pod uwagę wiek, płeć oraz masę ciała.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, indukowana przez leki moczopędne, na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym kandesartanem notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie kandesartanu z indapamidem i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Kanpiduo jest przeciwwskazany w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby i (lub) cholestazie (patrz punkt 4.3).

W przypadku zaburzenia czynności wątroby, leki moczopędne o działaniu podobnym do tiazydów mogą powodować, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, wystąpienie encefalopatii wątrobowej, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. Stosowanie produktu Kanpiduo należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej.

Hemodializa

U pacjentów poddawanych dializoterapii blokada receptora AT₁ może wywołać znaczne zmiany ciśnienia tętniczego, na skutek zmniejszonej objętości osocza i pobudzenia układu renina- angiotensyna-aldosteron. Produkt leczniczy Kanpiduo jest przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA), takie jak kandesartan, mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania kandesartanu u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki.

Niedociśnienie tętnicze

W trakcie leczenia kandesartanem u pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Niedociśnienie może także wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. u pacjentów stosujących duże dawki leków moczopędnych. Podczas rozpoczynania leczenia należy zachować ostrożność i wyrównać hipowolemię.

Produkt Kanpiduo nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Przed zastosowaniem produktu Kanpiduo należy uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego podczas stosowania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych, przyjmowanych w tym samym czasie.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w trakcie znieczulenia i zabiegów chirurgicznych może wystąpić niedociśnienie tętnicze spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. Bardzo rzadko, niedociśnienie tętnicze może być ciężkie i wymagać podania dożylnie płynów i (lub) leków zwiększających ciśnienie tętnicze.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory)

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej albo kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kanpiduo w tej grupie pacjentów.

Stężenie potasu w osoczu

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Kanpiduo z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli zawierającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu (np. heparyna, kotrimoksazol znany też jako trimetoprim/sulfametoksazol) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Dlatego w tej grupie pacjentów zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu) i kandesartanu nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po dokładnej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka.

Głównym ryzykiem związanym ze stosowaniem tiazydów i leków o podobnym działaniu, takich jak indapamid jest hipokaliemia. Hipokaliemia może powodować zaburzenia dotyczące mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w związku z ciężką hipokaliemią. Należy zapobiegać rozwojowi hipokaliemii (<3,4 mmol/l), szczególnie u pacjentów, u których ryzyko jej wystąpienia jest największe, np. u osób niedożywionych i (lub) leczonych wieloma lekami, w podeszłym wieku, u pacjentów z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, z chorobą naczyń wieńcowych i niewydolnością serca. W takiej sytuacji hipokaliemia zwiększa kardi toksyczność produktów zawierających glikozydy naparstnicy oraz ryzyko zaburzeń rytmu serca.

W grupie ryzyka znajdują się także pacjenci z wydłużonym odstępem QT, bez względu na to, czy jest to zaburzenie wrodzone, czy jatrogenne. Hipokaliemia, podobnie jak i bradykardia, usposabia do rozwoju ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie do potencjalnie śmiertelnego częstoskurczu typu „torsade de pointes”.

Częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu jest konieczne we wszystkich przedstawionych powyżej sytuacjach. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu leczenia.

W przypadku stwierdzenia hipokaliemii należy wyrównać niedobór potasu. Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

Kandesartan może wywoływać hiperkaliemię, podczas gdy indapamid może prowadzić do wystąpienia hipokaliemii, co uzasadnia słuszość ich jednoczesnego podawania.

Stężenie sodu w osoczu

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie sodu, a następnie regularnie je kontrolować. Zmniejszenie stężenia sodu może być w początkowym okresie bezobjawowe, dlatego też konieczna jest jego regularna kontrola, częstsza u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9). Każde leczenie moczopędne może powodować hiponatremię, czasem z poważnymi jej konsekwencjami. Hiponatremia z hipowolemią mogą prowadzić do odwodnienia i niedociśnienia ortostatycznego. Z powodu współistniejącej utraty jonów chlorkowych może wystąpić wtórna wyrównawcza zasadowica metaboliczna: częstość i nasilenie tego działania są niewielkie.

Stężenie magnezu w osoczu

Wykazano, że leki moczopędne z grupy tiazydów i ich analogi, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezemię patrz punkty (4.5 i 4.8).

Stężenie wapnia w osoczu

Leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczna hiperkalcemia może być skutkiem nierozpoznanej nadczynności przytarczyc. Należy przerwać leczenie lekami moczopędnymi przed przeprowadzeniem badania oceniającego czynność przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi

Kontrola stężenia glukozy we krwi jest ważna u osób chorych na cukrzycę, szczególnie jeśli współistnieje hipokaliemia.

Kwas moczowy

U pacjentów z hiperurykemią leczonych indapamidem istnieje tendencja do zwiększania częstości napadów dny.

Ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczeniu innymi lekami wpływającymi na ten układ może towarzyszyć nagłe obniżenie ciśnienia, azotemia, skąpomocz lub, rzadko, ostra niewydolność nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych działań podczas stosowania leków z grupy AIIRA. Podobnie jak w przypadku stosowania jakichkolwiek innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania z innym lekiem obniżającym ciśnienie zarówno, jeśli lek był zalecony do leczenia nadciśnienia jak i w przypadku stosowania z innych wskazań.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania AIIRA podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6). U pacjentek po pierwszej miesiączce należy regularnie oceniać ewentualność ciąży. Konieczne jest przekazanie pacjentce odpowiednich informacji

i (lub) podjęcie odpowiednich działań w celu zapobieżenia zagrożeniu ekspozycji na lek podczas ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli podwójna blokada układu RAA jest absolutnie konieczna, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty i monitorować czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nadwrażliwość na światło

Opisywano przypadki reakcji uczuleniowych na światło, związanych ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych oraz leków o podobnym działaniu (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcja nadwrażliwości na światło wystąpi podczas leczenia, zaleca się odstawienie leku. Jeśli ponowne zastosowanie leku moczopędnego okaże się konieczne, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonej na działanie promieni słonecznych lub sztucznego promieniowania UVA.

Sportowcy

Sportowcy powinni wziąć pod uwagę, że ten produkt leczniczy zawiera indapamid, który może powodować pozytywny wynik testu antydopingowego.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta

Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji powodującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka, zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym sposobem leczenia jest jak najszybsze zaprzestanie podawania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, konieczne może być rozważenie natychmiastowego leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego. Czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Kanpiduo zawiera laktozę

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje wspólne dla kandesartanu i indapamidu

Leki niezalecane do jednoczesnego stosowania

Lit

Podczas jednoczesnego podawania soli litu i inhibitorów ACE obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Podobne działanie może

wystąpić podczas jednoczesnego podawania z AIIRAs. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i kandesartanu. Jednoczesne stosowanie litu i indapamidu prowadzi do zwiększenia stężenia litu w osoczu z objawami przedawkowania, tak jak w przypadku diety ubogosodowej (zmniejszone wydalenie litu z moczem). Jeśli konieczne jest zastosowanie produktu leczniczego Kanpiduo, należy uważnie kontrolować stężenie litu w osoczu i jeśli jest to konieczne, odpowiednio dostosować dawkę.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE)

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego i (lub) ostrej niewydolności nerek może wystąpić, kiedy leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny rozpoczynane jest w sytuacji utrzymującego się niedoboru sodu (szczególnie u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze względu na fakt, że uprzednie leczenie moczopędne może spowodować niedobór sodu, należy:

- odstawić produkt Kanpiduo na 3 dni przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów ACE, a następnie, jeżeli to konieczne, powrócić do leczenia lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu;
- lub rozpocząć leczenie inhibitorem ACE w małych dawkach i stopniowo je zwiększać.

We wszystkich przypadkach należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny) przez pierwsze tygodnie leczenia inhibitorem ACE.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie następujące leki:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (stosowane ogólnoustrojowo), w tym selektywne inhibitory COX-2, duże dawki kwasu acetylosalicylowego (≥ 3 g/dobę)

Jeśli leki z grupy AIIRA, takie jak kandesartan są stosowane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (tj. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym [w dawce >3 g na dobę] i niselektywnie działającymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Tak jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), jednoczesne stosowanie AIIRA i leku z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej, ostrej niewydolności nerek i do zwiększenia stężenia potasu, szczególnie u pacjentów z wcześniejszym zaburzeniem czynności nerek. Terapię skojarzoną należy stosować ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenta należy odpowiednio nawodnić i rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.

Możliwość zmniejszenia przeciwnadciśnieniowego działania indapamidu. Zwiększa się ryzyko ostrej niewydolności nerek u pacjentów odwodnionych (zmniejszone przesączanie kłębuszkowe). Od początku leczenia należy kontrolować czynność nerek oraz dbać o nawodnienie pacjenta.

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie następujących leków:

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)

Jednoczesne podawanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Racjonalne kojarzenie tych leków, korzystne dla niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii lub hiperkaliemii (zwłaszcza w przypadku osób z niewydolnością nerek lub chorych na cukrzycę). Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i EKG, a jeśli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

Interakcje związane z kandesartanem

W klinicznych badaniach farmakokinetycznych uwzględniono następujące substancje: hydrochlorotiazyd, warfarynę, digoksynę, doustne środki antykoncepcyjne (etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypinę i enalapryl. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z tymi lekami.

Interakcje związane z indapamidem

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie następujące leki:

Leki indukujące torsade de pointes

- leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwartmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid, bretylium);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne:
 - pochodne fenotiazyny (np. chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna);
 - pochodne benzamidu (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd);
 - pochodne butyrofenonu (np. droperydol, haloperydol);
- inne leki przeciwpsychotyczne (np. pimozyd);
- inne substancje (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyflokscacyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna).

Hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do zwiększenia ryzyka arytmii komorowych, szczególnie *torsade de pointes*. Jeżeli jednoczesne zastosowanie tych leków jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie rozwija się hipokaliemia i w razie konieczności korygować stężenie potasu. Należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu oraz wykonywać badanie EKG. Jeśli występuje hipokaliemia, należy stosować substancje nie powodujące ryzyka *torsade de pointes*.

Inne leki powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B (iv.), gliko- i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnoustrojowo), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę Zwiększenie ryzyka hipokaliemii (działanie addycyjne).

Należy kontrolować oraz korygować stężenie potasu w osoczu, zwłaszcza podczas równoczesnego leczenia glikozydami naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające nie pobudzające perystaltyki.

Baklofen

Nasila przeciwnadciśnieniowe działanie.

Należy nawodnić pacjenta oraz na początku leczenia kontrolować czynność nerek.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia jest czynnikiem usposabiającym do wystąpienia objawów toksyczności glikozydów naparstnicy.

Konieczne jest kontrolowanie stężenia potasu w osoczu, wykonanie badania EKG, a w razie konieczności zmodyfikowanie leczenia.

Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności

Allopurynol

Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie następujących leków:

Metformina

Zwiększenie ryzyka wystąpienia indukowanej przez metforminę kwasicy mleczanowej, z powodu możliwości rozwoju czynnościowej niewydolności nerek związanej ze stosowaniem leków moczopędnych, zwłaszcza diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 1,5 mg/dl (135 µmol/l) u mężczyzn oraz 1,2 mg/dl (110 µmol/l) u kobiet.

Środki kontrastowe zawierające jod

W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza, jeśli zastosowano duże dawki jodowego środka kontrastowego. Przed zastosowaniem takiego środka należy odpowiednio nawodnić pacjenta.

Leki przeciwdepresyjne podobne do imipraminy, neuroleptyki

Działanie przeciwnadciśnieniowe oraz zwiększone ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej (działanie addytywne).

Wapń (sole wapnia)

Ryzyko hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia przez nerki.

Cyklosporyna, takrolimus

Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu, bez zmiany stężenia cyklosporyny, nawet jeśli nie występuje utrata wody i (lub) sodu.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (stosowane ogólnoustrojowo)

Zmniejszone działanie przeciwnadciśnieniowe - zatrzymanie wody i sodu w wyniku działania kortykosteroidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie zaleca się stosowania produktu Kanpiduo podczas pierwszego trymestru ciąży. Stosowanie produktu Kanpiduo jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Nie zaleca się stosowania produktu Kanpiduo podczas karmienia piersią.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania AIIRA podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż nie są dostępne żadne kontrolowane (porównawcze) dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRA, podobne zagrożenia mogą być związane ze stosowaniem leków z tej grupy. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Ekspozycja na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i objawy toksyczności u noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).

Jeśli ekspozycja na AIIRA wystąpiła od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRA należy bardzo dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania indapamidu u kobiet w ciąży. Przedłużone narażenie na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i płodu oraz opóźnienie wzrostu.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ w odniesieniu do toksycznego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania kandesartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania kandesartanu u kobiet karmiących piersią i należy zastosować inny lek, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Istnieją niewystarczające informacje dotyczące przenikania indapamidu lub metabolitów do mleka ludzkiego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt.

Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas karmienia piersią było powiązane ze zmniejszeniem, a nawet zahamowaniem wydzielania mleka. Nie zaleca się stosowania indapamidu podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania toksycznego działania na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże mogą wystąpić różne objawy związane ze zmniejszeniem ciśnienia krwi. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia podczas stosowania produktu leczniczego Kanpiduo. W takiej sytuacji zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające.

Częstość występowania działań niepożądanych nie ma związku z dawką kandesartanu i wiekiem.

Odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych był podobny w grupie leczonej kandesartanem (3,1%) i stosującej placebo (3,2%).

W analizie zbiorczej danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane związane z kandesartanem były zdefiniowane na podstawie częstości występowania o co najmniej 1% większej niż częstość występowania działań niepożądanych po

zastosowaniu placebo. W oparciu o tę definicję, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, ból głowy i infekcje układu oddechowego.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem indapamidu to: hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u osób skłonnych do alergii i reakcji astmatycznych, oraz wysypki grudkowo-plamkowe.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w postaci tabeli

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kandesartan	Indapamid
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zakażenia układu oddechowego	Często	–
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Leukopenia, agranulocytoza	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia	Bardzo rzadko	–
	Małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna	–	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hiperkaliemia	Bardzo rzadko	–
	Hipokaliemia	–	Często
	Hiponatremia	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Hipochloremia, hipomagnezemia	–	Rzadko
	Hiperkalcemia	–	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy, ból głowy	Często	Rzadko
	Zmęczenie, parestezje	–	Rzadko
	Omdlenie	–	Nieznana
<i>Zaburzenia oka</i>	Krótkowzroczność, zamazane widzenie, zaburzenie widzenia, ostra jaskra zamkniętego kąta, wysięk naczyńwkowy	–	Nieznana
<i>Zaburzenia serca</i>	Zaburzenia rytmu	–	Bardzo rzadko
	Zaburzenia <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie śmiertelne) (patrz punkty 4.4 i 4.5)	–	Nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie tętnicze	–	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Kaszel	Bardzo rzadko	–
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności	Bardzo rzadko	Rzadko
	Biegunka	Nieznana	–
	Wymioty	–	Niezbyt często
	Zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej	–	Rzadko
	Zapalenie trzustki	–	Bardzo rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	Bardzo rzadko	–
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Nieprawidłowa czynność wątroby	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo rzadko	–
	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	Nieznana
	Możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu	–	Nieznana

	niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd	Bardzo rzadko	–
	Reakcje nadwrażliwości, wysypki grudkowo-plamkowe	–	Często
	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, martwica toksyczna rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona	–	Bardzo rzadko
	Możliwe nasilenie objawów współistniejącego tocznia rumieniowatego układowego, reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	–	Nieznana
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból mięśni	Bardzo rzadko	Nieznana
	Ból pleców, ból stawów	Bardzo rzadko	–
	Kurcze mięśni, osłabienie mięśni, rabdomioliza	–	Nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Impotencja	–	Niezbyt często
<i>Badania diagnostyczne</i>	Wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5), zwiększenie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (patrz punkt 4.4)	–	Nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych II i III fazy porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- Indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l obserwowano u 10 % pacjentów i <3,2 mmol/l u 4 % pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.
- Indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l obserwowano u 25 % pacjentów i <3,2 mmol/l u 10 % pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

Wyniki badań laboratoryjnych

Ogólnie, nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu kandesartanu na wyniki podstawowych badań laboratoryjnych. Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów stosujących kandesartan zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowo badań laboratoryjnych. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecane jest okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych można wnioskować, że główne objawy przedawkowania kandesartanu to niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych przypadkach przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót dorosłych pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Nie stwierdzono toksyczności indapamidu w dawkach do 40 mg, czyli ok. 16-krotnie większych niż dawka terapeutyczna. Objawy ostrego zatrucia indapamidem mają przede wszystkim postać zaburzeń wodno-elektrolitowych (hiponatremia, hipokaliemia). Mogą wystąpić nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, drgawki, zawroty głowy, senność, dezorientacja, poliuria lub oliguria z możliwością zaostrzenia do anurii (w wyniku hipowolemii).

Postępowanie po przedawkowaniu

Początkowe działania w przypadku przedawkowania produktu Kanpiduo mogą obejmować podanie węgla aktywnego, w celu zmniejszenia wchłaniania substancji czynnych, a następnie zapewnienie prawidłowej równowagi wodno-elektrolitowej w specjalistycznym ośrodku. W przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego należy wdrożyć leczenie objawowe oraz kontrolować podstawowe czynności życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach, z nogami uniesionymi. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza przez podanie we wlewie, na przykład izotonicznego roztworu soli. Jeśli postępowanie to nie będzie wystarczające, można podać leki sympatykomimetyczne. Kandesartan nie jest usuwany przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) i leki moczopędne, kod ATC: C09DA06

Mechanizm działania

Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia i ma istotne znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Odgrywa także istotną rolę w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek, odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT₁).

Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki.

Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan cyleksetylu jest pro-lekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany do postaci czynnej, kandesartanu, w procesie hydrolizy estru. Kandesartan jest lekiem z grupy AIIIRA, działającym wybiórczo na receptory AT_1 , silnie wiążącym się z receptorem i powolnie dysocjującym z tego połączenia. Kandesartan nie ma aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie zmniejsza aktywności konwertazy angiotensyny, która powoduje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II i rozpad bradykininy. Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny i nie nasila działania bradykininy ani substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartan i inhibitory ACE, wykazano, iż częstość występowania kaszlu była mniejsza u pacjentów stosujących kandesartan. Kandesartan nie wiąże się z innymi receptorami hormonalnymi ani kanałami jonowymi mającymi duże znaczenie w regulacji układu sercowo-naczyniowego ani ich nie blokuje. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT_1) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Indapamid powoduje zwiększenie wydalania sodu i chlorków, a w mniejszym stopniu potasu i magnezu z moczem, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Związane z kandesartanem

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan wywołuje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wynikiem zmniejszenia oporu obwodowego w krążeniu systemowym bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Brak doniesień o poważnym lub nadmiernym obniżeniu ciśnienia po zażyciu pierwszej dawki lub „efekcie z odbicia” po przerwaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu działanie hipotensyjne występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia, pełne działanie obniżające ciśnienie krwi przy zastosowaniu jakiegokolwiek dawki występuje zwykle w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania leku. Przeprowadzone metaanalizy wykazały, że średnie wzmocnienie działania po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 g raz na dobę było nieznaczne. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie stanu poszczególnych pacjentów, u niektórych z nich można oczekiwać większego niż średnie wzmocnienia działania leku. Kandesartan podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku w przerwach między kolejnymi dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem łącznie 1268 pacjentów z lekkim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) wynosiło 13,1/10,5 mmHg podczas stosowania kandesartanu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg podczas stosowania soli potasowej losartanu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wynosiła 3,1/1,8 mmHg, $p<0,0001$ / $p<0,0001$). Produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron wykazują słabsze działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy negroidalnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu. W nierandomizowanym badaniu klinicznym, z udziałem 5165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem

rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy negroidalnej niż u pacjentów innych ras (odpowiednio 14,4/10,3 mmHg i 19,0/12,7 mmHg, $p < 0.0001$ / $p < 0.0001$).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach, przy czym albo nie zmienia albo zwiększa tempo przesączania kłębuszkowego (filtrację kłębuszkową) ze zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego oraz frakcji filtracyjnej. W 3-miesięcznym badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z mikroalbuminurią wykazano, iż leczenie nadciśnienia tętniczego kandesartanem zmniejsza wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do kreatyniny, średnio o 30%, 95% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

W trwającym średnio 3,7 roku randomizowanym badaniu klinicznym (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly), w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku powyżej 80 lat) z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu, stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg), na chorobowość i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów stosujących kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. W pierwszorzędownym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończone zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów stosujących kandesartan odnotowano 26,7 przypadków na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej – 30 przypadków na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI: 0,75 do 1,06, $p = 0,19$).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTMrtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2, z towarzyszącym, potwierdzonym uszkodzeniem narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek i (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren, w porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze

występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek), w porównaniu do grupy placebo.

Związane z indapamidem

Badania II i III fazy z zastosowaniem indapamidu w monoterapii wykazały jego działanie przeciwnadciśnieniowe trwające 24 godziny. Działanie to występowało po podaniu dawek, których działanie moczopędne było średnio nasilone.

Właściwości przeciwnadciśnieniowe indapamidu są związane z poprawą podatności tętnic i zmniejszaniem oporu naczyniowego i całkowitego oporu obwodowego.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Leki moczopędne tiazydowe i o podobnym działaniu wykazują terapeutyczne plateau i powyżej określonej dawki zwiększa się jedynie częstość występowania działań niepożądanych. Nie należy zwiększać dawki, jeżeli leczenie jest nieskuteczne.

Podczas krótko-, średnio- i długoterminowego leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że indapamid:

- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów: triglicerydy, frakcję LDL cholesterolu oraz frakcję HDL cholesterolu;
- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym chorych na cukrzycę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan

Po podaniu doustnym, kandesartan cyleksetylu przekształcany jest do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu podanego w postaci roztworu doustnego kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, z bardzo małą zmiennością. Dlatego też, szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi 14%. Średnie maksymalne stężenie kandesartanu w surowicy (C_{max}) występuje po 3-4 godzinach po przyjęciu tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze wzrostem dawki, w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się zależnej od płci różnicy w farmakokinetyce kandesartanu. Pokarm nie wpływa znacząco na wielkość pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu od czasu (AUC). Kandesartan wiąże się silnie z białkami osocza (w ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Indapamid

Indapamid charakteryzuje się wysoką biodostępnością (93%). Maksymalne stężenie w surowicy po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg występuje po 1 do 2 godzinach. Indapamid wiąże się z białkami osocza w więcej niż 75%. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Wielokrotne podanie indapamidu, w porównaniu z pojedynczym podaniem zwiększa jego stężenie w osoczu do momentu osiągnięcia plateau, które pozostaje stabilne i wielokrotne podawanie dawek nie prowadzi do kumulacji indapamidu.

Metabolizm i eliminacja

Kandesartan

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko niewielka część jest eliminowana podczas metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne dane z badań dotyczących

interakcji wykazały brak działania na CYP2C9 i CYP3A4. W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie powinny wystąpić interakcje w warunkach *in vivo* z lekami, których metabolizm jest zależny od cytochromu P450 i izoenzymów: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji kandesartanu wynosi około 9 godzin.

Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, w tym klirens nerkowy wynosi około 0,19 ml/min/kg. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu znakowanego izotopem ^{14}C kandesartanu cyleksetylu, około 26% dawki jest wydalone z moczem w postaci kandesartanu, natomiast 7% w postaci nieczynnych metabolitów, podczas gdy 56% dawki wykrywa się w kale w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

Indapamid

Klirens nerkowy stanowi mniej niż 10% całkowitego klirensu ogólnoustrojowego indapamidu, co wskazuje na dominującą rolę klirensu wątrobowego. Indapamid jest wydalany głównie z moczem w postaci metabolitów. Parametry farmakokinetyczne leku pozostają niezmienione u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Kandesartan

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) maksymalne stężenie w surowicy ($C_{\max}$) i pole pod krzywą stężeń (AUC) kandesartanu zwiększyło się odpowiednio o mniej więcej 50% i 80% w porównaniu z młodszymi pacjentami. Jednakże, działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po podaniu dawki kandesartanu cyleksetylu są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek maksymalne stężenie w surowicy ($C_{\max}$) oraz pole pod krzywą stężeń (AUC) dla kandesartanu zwiększyły się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o mniej więcej 50 i 70%, ale okres półtrwania nie zmieniał się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz pola pod krzywą stężeń kandesartanu zwiększały się odpowiednio mniej więcej o 50 i 110%. Końcowy okres półtrwania kandesartanu w fazie eliminacji był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Pole pod krzywą stężeń (AUC) kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek były podobne. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, biorących udział w dwóch badaniach, średnia wielkość pola pod krzywą stężeń (średnie AUC) kandesartanu zwiększała się o mniej więcej 20% w jednym badaniu i 80% w drugim (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Kanpiduo u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

Właściwości farmakokinetyczne kandesartanu były oceniane u dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 do <6 lat oraz od 6 do <17 lat w dwóch badaniach farmakokinetycznych (PK) z zastosowaniem dawki pojedynczej.

U dzieci w wieku od 1 do <6 lat, 10 dzieci o masie ciała od 10 do <25 kg otrzymywało dawkę pojedynczą leku wynoszącą 0,2 mg/kg w zawiesinie doustnej. Nie zaobserwowano żadnej korelacji pomiędzy $C_{\max}$ a AUC w zależności od wieku lub masy ciała dziecka. Nie gromadzono żadnych danych dotyczących klirensu; z tego względu możliwość istnienia korelacji pomiędzy klirensem a masą ciała/wiekem w tej populacji pozostaje nieznana.

U dzieci w wieku od 6 do <17 lat, 22 dzieci otrzymywało pojedynczą dawkę leku w postaci tabletki 16 mg. Nie zaobserwowano żadnej korelacji pomiędzy C_{max} a AUC w zależności od wieku. Jednakże, masa ciała wydaje się istotnie korelować z C_{max} ($p=0,012$) oraz AUC ($p=0,011$). Nie gromadzono żadnych danych dotyczących klirensu; z tego względu możliwość istnienia korelacji pomiędzy klirensem a masą ciała/wiekem w tej populacji pozostaje nieznana.

U dzieci w wieku >6 lat stwierdzono ekspozycję podobną jak u dorosłych, którym podawano taką samą dawkę leku.

Farmakokinetyka kandesartanu cyleksetylu nie była badana u dzieci w wieku <1 roku (patrz punkt 4.3 i 5.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kandesartan

Brak danych wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania dawek istotnych z klinicznego punktu widzenia. Badania przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania kandesartanu, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, rozstrzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny w stosunku do obniżenia ciśnienia tętniczego, które prowadziło do zaburzenia przepływu nerkowego. Ponadto, kandesartan powoduje rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Zmiany te rozważane są jako spowodowane przez działanie farmakologiczne kandesartanu. W odniesieniu do stosowanych dawek terapeutycznych kandesartanu stosowanych u ludzi nie wydaje się, aby rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego miał jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

W badaniach przedklinicznych u normotensyjnych noworodków i młodych osobników szczurów kandesartan powodował zmniejszenie masy ciała oraz masy serca. Podobnie jak u zwierząt dorosłych, uważa się, że wynikają to z działania farmakologicznego kandesartanu. Podczas stosowania najmniejszej dawki wynoszącej 10 mg/kg ekspozycja na kandesartan była od 12 do 78 razy wyższa niż poziomy obserwowane u dzieci w wieku od 1 do <6 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 0,2 mg/kg oraz od 7 do 54 razy wyższe niż poziomy obserwowane u dzieci w wieku od 6 do <17 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 16 mg. Jako że w tych badaniach nie określono poziomu, przy którym nie obserwuje się efektów działania leku, margines bezpieczeństwa dla tych wpływów na masę serca oraz kliniczna istotność tego oddziaływania pozostają nieznane.

Toksyczny wpływ na płód obserwowano w późniejszym okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutageniczności wskazują, iż kandesartan nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego w warunkach klinicznych.

Nie wykazano działania rakotwórczego kandesartanu.

Układ renina-angiotensyna-aldosteron odgrywa krytycznie ważną rolę w rozwoju nerki w życiu płodowym. Wykazano, że zablokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron prowadzi do nieprawidłowego rozwoju nerek u bardzo młodych myszy. Podawanie leków, które oddziałują bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron może zaburzać prawidłowy rozwój nerek. Z tego powodu dzieci w wieku poniżej 1 roku nie powinny przyjmować kandesartanu (patrz punkt 4.3). Należy wziąć pod uwagę, że produkt leczniczy Kanpiduo nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

Indapamid

Indapamid nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.
Zastosowanie doustne dużych dawek (od 40 do 8000 razy większych od dawki terapeutycznej) u różnych gatunków zwierząt wykazało nasilenie działania moczopędnego indapamidu.
Główne objawy zatrucia indapamidem podczas badań ostrej toksyczności po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym, np. spowolnienie oddechu i obwodowy rozkurcz naczyń, były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamidu.
Badania toksycznego wpływu na rozród nie wykazały toksycznego wpływu na zarodki ani działania teratogennego.
Płodność nie była zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 8000
Hydroksypropyloceluloza
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Karmeloza wapniowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokryształiczna
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E 172) – *tylko w tabletkach 16 mg + 2,5 mg*

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (PVC/PVDC/Aluminium): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek w opakowaniu.

Opakowanie kalendarzowe

Blister (PVC/PVDC/Aluminium): 14, 28, 56, 84, 98 tabletek w opakowaniu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Kanpiduo, 8 mg + 2,5 mg, tabletki: pozwolenie nr 28699

Kanpiduo, 16 mg + 2,5 mg, tabletki: pozwolenie nr 28700

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.11.2024 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**