

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Canderion Comp 8 mg/12,5 mg tabletit
Canderion Comp 16 mg/12,5 mg tabletit
Canderion Comp 32 mg/12,5 mg tabletit
Canderion Comp 32 mg/25 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Canderion Comp 8 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksiitilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 110 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Canderion Comp 16 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksiitilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 102 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Canderion Comp 32 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksiitilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 216 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Canderion Comp 32 mg/25 mg -tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksiitilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 204 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Canderion Comp 8 mg/12,5 mg -tabletti: Koko 9,8 mm x 4,6 mm. Valkoinen tai luonnonvalkoinen, päällystämätön kapselinmuotoinen tabletti, jonka toisella puolella painatukset ”J” ja ”04”, joita erottaa jakouurre. Myös tabletin toisella puolella on jakouurre, muuten se on ilman merkintöjä.

Canderion Comp 16 mg/12,5 mg -tabletti: Koko 9,8 mm x 4,6 mm. Vaaleanpunainen, päällystämätön kapselinmuotoinen tabletti, jonka toisella puolella painatukset ”J” ja ”05”, joita erottaa jakouurre. Myös tabletin toisella puolella on jakouurre, muuten se on ilman merkintöjä.

Canderion Comp 32 mg/12,5 mg -tabletti: Koko 11,3 mm x 6,6 mm. Keltainen, päällystämätön ovaalinmuotoinen tabletti, jonka toisella puolella painatukset ”J” ja ”07”, joita erottaa jakouurre. Myös tabletin toisella puolella on jakouurre, muuten se on ilman merkintöjä.

Canderion Comp 32 mg/25 mg -tabletti: Koko 11,3 mm x 6,6 mm. Vaaleanpunainen, päällystämätön ovaalinmuotoinen tabletti, jonka toisella puolella painatukset "J" ja "15", joita erottaa jakouurre. Myös tabletin toisella puolella on jakouurre, muuten se on ilman merkintöjä.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Canderion Comp -lääkevalmiste on tarkoitettu:

- aikuispotilaiden essentiaalisen hypertension hoitoon, jos verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksitiili- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Erillisten vaikuttavien aineiden (kandesartaanisileksitiilin ja hydroklooritiatsidin) annostitusta suositellaan. Monoterapiasta suoraan Canderion Comp -hoitoon siirtymistä voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kandesartaanisileksitiilin annostitusta suositellaan, kun siirrytään pois hydroklooritiatsidimonoterapiasta. Canderion Comp -valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksitiili- tai hydroklooritiatsidihoidolla tai Canderion Comp -valmisteen pienimmillä annoksilla.

Suurin osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta saavutetaan yleensä neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia

Kandesartaanisileksitiilin annostitusta suositellaan potilaille, joilla on hypotensioriski, kuten potilaat, joiden nestetilavuus on mahdollisesti pienentynyt (kandesartaanisileksitiilin 4 mg:n aloitusannosta voidaan harkita näille potilaille).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Loop-diureettien käyttöä suositellaan näille potilaille tiatsidien sijasta. Kandesartaanisileksitiilin annostitusta suositellaan ennen Canderion Comp -valmisteen käyttöä potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min/1,73 m² kehon pinta-alasta (Body Surface Area, BSA)). Kandesartaanisileksitiilin suositeltu aloitusannos on 4 mg näille potilaille. Valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kandesartaanisileksitiilin annostitusta suositellaan ennen Canderion Comp -valmisteen käyttöä potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (kandesartaanisileksitiilin suositeltu aloitusannos on 4 mg näille potilaille).

Valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

Samanaikaisen hydroklooritiatsidin käytön ja ruokailun ei ole havaittu aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamidijohdannaisille lääkeaineille. Hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdannainen lääkeaine.
- toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m² BSA)
- vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi
- vaikeahoitoinen hypokalemia ja hyperkalsemia
- kihti.

Canderion Comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta/munuaisensiirto

Loop-diureettien käyttöä suositellaan tässä potilasryhmässä tiatsidien sijasta. Kun Canderion Comp -valmistetta käytetään potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, kalium-, kreatiniini- ja virtsahappoarvojen säännöllinen seuranta on suositeltavaa.

Kandesartaani/hydroklooritiatsidi -yhdistelmän käytöstä potilaille, joille on hiljattain tehty munuaisensiirto, on vain vähän kliinistä näyttöä.

Munuaisvaltimon ahtauma

Lääkeaineet, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään, myös angiotensiini II -reseptorin salpaajat, voivat nostaa veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on molempinpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan munuaisen valtimon ahtauma.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Intravaskulaarinen hypovolemia

Potilailla, joilla on pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus ja/tai natriumvaje, voi esiintyä oireista hypotensiota, kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä. Siksi Canderion Comp -hoidon aloittamista ei suositella, ennen kuin tällaiset tilat on korjattu.

Anestesia ja kirurgiset toimenpiteet

Hypotensiota voi reniini-angiotensiinijärjestelmän salpauksen vuoksi esiintyä anestesian ja kirurgisen toimenpiteen aikana potilailla, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin salpaajilla. Hyvin harvoin hypotensio voi olla niin vaikea, että tarvitaan laskimonsisäistä nesteytystä ja/tai vasopressoreiden käyttöä.

Maksan vajaatoiminta

Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, sillä pienetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon vaihtelut voivat aiheuttaa maksakooman. Canderion Comp -valmisteen käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläpän stenoosi, (hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia)

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä, erityistä varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden suhteen, joilla on hemodynaamisesti merkittävä aortta- tai mitraaliläpän stenoosi tai hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Verenpainelääkkeet, jotka vaikuttavat estämällä reniini-angiotensiinijärjestelmää, eivät yleensä tehoa potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi. Siksi Canderion Comp -valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

Elektrolyyttitasapainon häiriö

Seerumin elektrolyytit tulee määrittää säännöllisesti asianmukaisin aikavälein.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hyperkalsemia, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia ja hypokloreeminen alkaloosi).

Tiatsididiureetit voivat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista lievää seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista.

Merkittävä hyperkalsemia voi olla merkki piilevästä hyperparatyreoosista. Tiatsidien käyttö tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Hydroklooritiatsidi lisää annoksesta riippuen kaliumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypokalemiaan. Tämä hydroklooritiatsidin vaikutus näyttää olevan vähäisempää silloin, kun hydroklooritiatsidia käytetään yhdessä kandesartaanisileksitiilin kanssa. Hypokalemiariski voi olla lisääntynyt potilailla, joilla on maksakirroosi tai runsas diureesi tai joiden elektrolyyttien saanti

suun kautta on riittämätöntä, sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla tai adrenokortikotropiinilla (ACTH).

Kandesartaanisileksitiilihoito voi aiheuttaa hyperkalemiaa erityisesti, jos potilaalla on sydämen ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Canderion Comp -valmisteen samanaikainen käyttö ACE:n estäjien, aliskireenin, kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien tai suolan korvikkeiden tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuuksia (esim. hepariinium, kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)), voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista. Kaliumpitoisuuksia tulee seurata tarpeen mukaan.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi aiheuttaa hypomagnesemiaa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsididiureettien käyttö voi heikentää glukoosin sietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Pitävä diabetes mellitus saattaa puhjeta tiatsidihoidon aikana ilmeiseksi diabetekseksi. Tiatsididiureettihoidon yhteydessä on havaittu kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksien suurenemista. Canderion Comp -valmisteen sisältämällä annoksilla tällainen vaikutus on kuitenkin ollut vähäistä. Tiatsididiureetit lisäävät seerumin virtsahappopitoisuutta ja voivat altistaa kihdille sille alttiilla potilailla.

Valoyliherkkyys

Valoherkkyysreaktiotapauksia on raportoitu tiatsididiureettien käytön aikana (ks. kohta 4.8). Jos valoherkkyysreaktioita esiintyy, hoidon lopettamista suositellaan. Jos hoidon jatkaminen on välttämätöntä, on suositeltavaa suojata auringolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle alttiina olevat ihoalueet.

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin lääkehoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeen käytön lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä akuutin ahdaskulmaglaukooman kehitymisessä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän (tyvisolusyövän ja okasolusyövän) riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Canderion Comp -valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Yleistä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden (myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien) käytön yhteydessä on esiintynyt akuuttia hypotensiota, atsotemiaa, oliguriaa ja harvoin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa potilailla, joiden verisuonitonos ja munuaisten toiminta on tämän järjestelmän aktiivisuudesta erityisen riippuvainen (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaissairaus, kuten munuaisvaltimon ahtauma). Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydäntautia tai ateroskleroottista aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa yliherkkyysoireita riippumatta siitä, onko potilaalla aiemmin ollut allergioita tai keuhkoastmaa. Tällaiset reaktiot ovat kuitenkin todennäköisempiä potilailla, joilla on tällainen potilashistoria.

SLE-taudin puhkeamista tai sen pahenemista on raportoitu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Muiden verenpainelääkkeiden käyttö voi voimistaa Canderion Comp -valmisteen antihypertensiivistä vaikutusta.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Canderion Comp sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (monohydraattina). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdisteitä on tutkittu kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa: varfariini, digoksiini, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (esim. etinyliestradioli/levonorgestreeli), glibenklamidi ja nifedipiini. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Hydroklooritiatsidin kaliumvajetta aiheuttava vaikutus voi voimistua muiden kaliumin eritystä lisäävien ja hypokalemiaa aiheuttavien lääkeaineiden (esim. muiden kaliureettisten diureettien, laksatiivien, amfoterisiinin, karbenoksolonin, bentsyyliipenisilliinatriumin, salisyylihappojohdosten, steroidien, adrenokortikotropiinin) vaikutuksesta.

Canderion Comp -valmisteen samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien tai suolan korvikkeiden tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuuksia (esim. hepariininatrium, kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)), voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista. Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Diureettien aiheuttama hypokalemia ja hypomagnesemia altistavat mahdollisille digitalisglykosidien ja rytmihäiriölääkkeiden kardiotoksisille vaikutuksille. Seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seuranta suositellaan, kun Canderion Comp -valmistetta annetaan tällaisten lääkeaineiden kanssa sekä seuraavien lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa:

- Ryhmän I rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokiniini, disopyramidi)
- Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- jotkut psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, laskimoon annettava erytromysiini, halofantriini, ketanseriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, laskimoon annettava vinkamiini).

Litiumin ja angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien tai hydroklooritiatsidin samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Samankaltaisia vaikutuksia on raportoitu myös angiotensiini II -reseptorin salpaajilla. Kandesartaanisileksitiiliin ja hydroklooritiatsidin käyttöä litiumin kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin.

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) (esim. selektiivisten COX-2-estäjien, asetyyylisalisyylihapon (> 3 g/vrk) ja epäselektiivisten tulehduskipulääkkeiden) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä.

Kuten ACE:n estäjienkin yhteydessä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen ja mahdollisen akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta erityisesti potilailla, joilla on jo ennestään heikentynyt munuaistoiminta. Tätä lääkeyhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäille potilaille. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä, ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkityksen aloituksen yhteydessä sekä määrävälein sen jälkeen.

NSAID-lääkkeet heikentävät hydroklooritiatsidin diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kolestipoli ja kolestyramiini vähentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Hydroklooritiatsidi voi voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien (esim. tubokurariinin) vaikutusta.

Tiatsididiureetit saattavat suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta, koska kalsiumin erittyminen virtsaan vähenee. Jos joudutaan käyttämään kalsiumlisää tai D-vitamiinia, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava ja annosta on muutettava sen mukaan.

Tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergit (esim. atropiini, biperideeni) voivat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymisnopeutta.

Tiatsidit saattavat lisätä amantadiinin haittavaikutusten riskiä.

Tiatsidit voivat vähentää sytotoksisten lääkkeiden (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) erittymistä munuaisten kautta ja siten voimistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

Asentohuimaus saattaa pahentua käytettäessä samanaikaisesti alkoholia, barbituraatteja tai anestesia-aineita.

Tiatsididiureetin käyttö voi heikentää glukoosin sietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinia on käytettävä varoen, koska hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen munuaistoiminnan heikkeneminen voi altistaa maitohappoasidoosille.

Hydroklooritiatsidi voi vähentää arteriaalista vastetta pressoriamiineille (esim. adrenaliinille), mutta ei kuitenkaan poista kokonaan niiden pressorivaikutusta.

Hydroklooritiatsidi voi lisätä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä erityisesti käytettäessä suuria annoksia jodipitoisia varjoaineita.

Samanaikainen hoito siklosporiinilla voi lisätä hyperurikemian ja kihdille tyypillisten komplikaatioiden riskiä.

Samanaikainen käyttö baklofeenin, amifostiinin, trisyklisen masennuslääkkeiden tai neuroleptien kanssa voi voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta ja johtaa hypotensioon.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun

raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen, aikana. Eläinkokeista saadut tiedot eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman, että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

Koska ei ole olemassa tietoa Canderion Comp -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset aiheuttavat voimakasta diureesia ja voivat estää maidoneritystä. Sen vuoksi Canderion Comp -valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä joskus Canderion Comp -hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Kandesartaanisileksitiilillä/hydroklooritiatsidilla tehdyissä kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset olivat lieviä ja ohimeneviä.

Hoidon keskeytyksiä haittavaikutusten vuoksi oli kandesartaanisileksitiilillä /hydroklooritiatsidilla (2,3–3,3 %) saman verran kuin lumelääkkeellä (2,7–4,3 %).

Kandesartaanisileksitiilillä/hydroklooritiatsidilla tehdyissä kliinissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset rajoittuivat aikaisemmin kandesartaanisileksitiilin ja/tai hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä raportoituihin haittavaikutuksiin.

Seuraavassa taulukossa esitettyjä haittavaikutuksia on raportoitu kandesartaanisileksitiilin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Verenpainepotilaita koskevassa kliinisen tutkimustiedon yhdistetyssä analyysissä kandesartaanisileksitiilin haittavaikutukset määriteltiin sellaisiksi haittavaikutuksiksi, joiden esiintyvyys oli vähintään 1 % suurempi kuin lumelääkkeellä raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys.

Kohdan 4.8 taulukoissa käytetyt esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Hengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hyperkalemia, hyponatremia
Hermosto	Yleinen	Huimaus/heitehuimaus, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
	Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, epänormaali maksan toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin harvinainen	Angioedeema, ihottuma, urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tälle alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Seuraavassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset, joita esiintyy hydroklooritiatsidimonoterapiassa yleensä 25 mg:n ylläviillä annoksilla.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia, neutropenia/agranulosytoosi, trombosytopenia, aplastinen anemia, luuydinlama, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperglykemia, hyperurikemia, elektrolyytitasapainon häiriöt

		(hyponatremia ja hypokalemia mukaan lukien)
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Unihäiriöt, masennus, levottomuus
Hermosto	Yleinen	Pyörrytys, huimaus
	Harvinainen	Parestesiat
Silmät	Harvinainen	Ohimenevä näön sumeneminen
	Tuntematon	Äkillinen likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
Sydän	Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Melko harvinainen	Ortostaattinen hypotensio
	Harvinainen	Nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Hengitysvaikeudet (pneumoniitti ja keuhkoedeema mukaan lukien)
	Hyvin harvinainen	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Anoreksia, ruokahaluttomuus, mahaärsytys, ripuli, ummetus
	Harvinainen	Pankreatiitti
Maksa ja sappi	Harvinainen	Keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Ihottuma, urtikaria, valoherkkyysoireyhtymä
	Harvinainen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
	Tuntematon	Systeeminen lupus erythematosus, kutaaninen lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Lihasspasmit
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Glukosuria
	Harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta ja interstitiaalinen nefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Heikkous
	Harvinainen	Kuume
Tutkimukset	Yleinen	Kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden kohoaminen
	Harvinainen	Veren ureatyppi- (BUN) ja seerumin kreatiinipitoisuuden kohoaminen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Farmakologiselta kannalta tärkein kandesartaanisileksiiliin yliannostuksen oire on oireinen hypotensio ja huimaus. Yksittäisissä yliannostustapauksissa (jopa 672 mg kandesartaanisileksiiliä) potilas toipui ilman haittavaikutuksia.

Hydroklooritiatsidin yliannostuksen selvin merkki on akuutti neste- ja elektrolyyttihukka. Seuraavia oireita voi myös esiintyä: huimaus, hypotensio, jano, takykardia, kammioarytmiat, sedaatio/tajunnan heikkeneminen ja lihaskrampit.

Hoito

Yliannostukseen liittyviä erityisohjeita ei ole, mutta seuraavia toimenpiteitä suositellaan yliannostustapauksissa.

Tarvittaessa on harkittava oksennuttamista tai mahahuuhtelua. Jos oireista hypotensiota ilmaantuu, potilaalle on aloitettava oireenmukainen hoito. Elintoimintoja on seurattava. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei auta, plasman tilavuutta lisätään infusoimalla isotonista keittosuolaliuosta. Seerumin elektrolyyttipitoisuuksia ja happotasapainoa on seurattava ja niitä on korjattava tarvittaessa. Sympatomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös antaa, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät ole riittäviä.

Kandesartaania ei voi poistaa elimistöstä hemodialyysillä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC-koodi: C09DA06

Vaikutusmekanismi

Angiotensiini II on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän tärkein vasoaktiivinen hormoni, ja sillä on osuus verenpaineen ja muiden kardiovaskulaaristen sairauksien patofysiologiassa. Sillä on myös rooli elinten hypertrofian ja pääte-elinten vaurioiden patogeneesissa. Angiotensiini II:n tärkeimmät fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan

ja veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyypin 1 (AT1) -reseptorin välityksellä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kandesartaanisileksiili on aihiolääke, joka muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruoansulatuskanavassa aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi. Kandesartaani on AT1-reseptoriselektiivinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja, joka sitoutuu voimakkaasti reseptoriin ja irtaantuu siitä hitaasti. Sillä ei ole agonistista vaikutusta.

Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin (ACE) tai muihin entsyymijärjestelmiin, jotka tavallisesti liittyvät ACE:n estäjien käyttöön. Angiotensiini II -reseptorisalpaajat eivät yleensä aiheuta yskää, koska niillä ei ole mitään vaikutusta kiniinien hajoamiseen tai muiden aineiden, kuten substanssi P:n, metaboliaan. Kandesartaanisileksiilillä ja ACE:n estäjillä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksiiliä saaneilla potilailla esiintyi vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä saaneilla. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. AT1-reseptorien salpaaminen suurentaa annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -pitoisuuksia ja pienentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kandesartaanisileksiilin vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), jossa kandesartaanisileksiiliä annettiin 8–16 mg kerran vuorokaudessa (keskimääräinen annos 12 mg) 4 937:lle lievää tai keskivaiketta verenpainetautiin sairastavalle vanhuspotilaalle (ikä 70–89 vuotta; yli 80-vuotiaiden osuus 21 %). Potilaita seurattiin keskimäärin 3,7 vuotta. Potilaat saivat kandesartaania tai lumelääkettä, ja tarvittaessa lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Ensisijaisessa päätetapahtumassa eli merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (kardiovaskulaarikuolleisuus, ei-fataali aivohalvaus ja ei-fataali sydäninfarkti) esiintymisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kandesartaania saavien ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89, 95 % CI 0,75–1,06, p=0,19).

Hydroklooritiatsidi estää natriumin aktiivista takaisinimeytymistä pääasiassa distalisessa munuaistiehyessä ja lisää natriumin, kloridin ja veden eritystä. Munuaisten kautta tapahtuvan kaliumin ja magnesiumin erityksen lisääntyminen on annoksesta riippuvaa, kun taas kalsium reabsorboituu suurelta osin. Hydroklooritiatsidi pienentää plasmavolyymia, ekstrasellulaarinnesteen määrää ja sydämen minuuttitulavuutta sekä laskee verenpainetta. Pitkäaikaishoidossa ääreisvastuksen heikkeneminen edistää verenpaineen laskua.

Laajat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäaikaishoito hydroklooritiatsidilla vähentää kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riskiä.

Kandesartaani ja hydroklooritiatsidi lisäävät toistensa antihypertensiivistä vaikutusta. Hypertensiivisillä potilailla Canderion Comp -valmiste saa aikaan annoksesta riippuvaisen ja pitkään kestävänsä valtimoverenpaineen laskun ilman sydämen syketaajuuden reflektorista kasvua. Vakavaa tai liiallista ensimmäiseen annokseen liittyvää hypotensiota tai hoidon lopettamisen jälkeistä rebound-ilmiotä ei ole todettu esiintyvän. Canderion Comp -valmisteen kerta-annoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvassa hoidossa verenpainetta alentava hoitovaste saavutetaan pääosin neljässä viikossa, ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Canderion Comp -valmisteella saadaan kerran vuorokaudessa käytettynä

tehokas ja tasainen verenpaineen lasku 24 tunnin ajaksi, ja annosten välillä todetun suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa kandesartaani/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä 16 mg/12,5 mg kerran vuorokaudessa alensi verenpainetta merkitsevästi enemmän ja potilaat saavuttivat useammin verenpaineen hoitotavoitteen kuin kerran vuorokaudessa käytetty losartaani/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä 50 mg/12,5 mg.

Satunnaistetuissa kaksoissokkotutkimuksissa haittavaikutuksia, etenkin yskää, esiintyi vähemmän kandesartaani/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoidon aikana kuin ACE:n estäjä- ja hydroklooritiatsidiyhdistelmähoitojen aikana.

Kahdessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, joissa oli mukana 275 ja 1 524 satunnaistettua potilasta, kandesartaanisileksiitiili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmillä 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg saavutettiin 22/15 mmHg:n ja 21/14 mmHg:n verenpaineen laskut. Nämä yhdistelmät olivat merkitsevästi tehokkaampia kuin vastaavat lääkeaineet yksinään käytettynä.

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, johon satunnaistettiin 1 975 potilasta, joiden hoitotasapaino ei ollut optimaalinen kerran vuorokaudessa käytetyllä kandesartaanisileksiitiilin 32 mg:n annoksella, hydroklooritiatsidin 12,5 mg:n tai 25 mg:n lisääminen hoitoon auttoi alentamaan verenpainetta lisää. Kandesartaanisileksiitiili/hydroklooritiatsidin 32 mg:n/25 mg:n yhdistelmä oli merkitsevästi tehokkaampi kuin 32 mg:n/12,5 mg:n yhdistelmä, ja keskimääräinen verenpaineen lasku oli 16/10 mmHg ensin mainitulla yhdistelmällä ja 13/9 mmHg jälkimmäisellä yhdistelmällä.

Kandesartaanisileksiitiili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän teho on sama iästä ja sukupuolesta riippumatta.

Toistaiseksi ei ole tietoa kandesartaanisileksiitiili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän käytöstä potilaille, joilla on munuaissairaus/nefropatia, heikentynyt sydämen vasemman kammion toiminta/sydämen vajaatoiminta tai sydäninfarktin jälkitila.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat.

Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten ($\sim 25\,000$ mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ($\sim 100\,000$ mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Kandesartaanisileksiiliin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö ei vaikuta kliinisesti merkittävästi kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikkaan.

Imeytyminen ja jakautuminen

Kandesartaanisileksiili

Suun kautta otetun annoksen jälkeen kandesartaanisileksiili muuttuu aktiiviseksi kandesartaaniksi. Kandesartaanin oraaliuoksen absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 %. Tablettimuodon suhteellinen hyötyosuus verrattuna samanlaiseen oraaliuokseen on noin 34 %, jossa on hyvin vähän vaihtelua. Keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa (C_{\max}) saavutetaan 3–4 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Terapeuttisella annosalueella kandesartaanin pitoisuudet seerumissa nousevat lineaarisesti annosta nostettaessa. Kandesartaanin farmakokinetiikassa ei ole havaittu eroja sukupuolten välillä. Ruoan nauttiminen ei vaikuta merkittävästi kandesartaanin AUC-arvoihin.

Kandesartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (yli 99 %). Kandesartaanin näennäinen jakautumistilavuus on 0,1 l/kg.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, ja sen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 %. Samanaikainen ruoan nauttiminen lisää imeytymistä noin 15 %. Hyötyosuus voi pienentyä potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja vaikea turvotus.

Noin 60 % hydroklooritiatsidista sitoutuu plasman proteiineihin. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 0,8 l/kg.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaanisileksiili

Kandesartaani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja sapon kautta, ja vain pieni määrä eliminoituu maksametabolian kautta (CYP2C9). Käytettävissä olevien

yhteisvaikutustutkimusten mukaan kandesartaanilla ei ole vaikutusta CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymeihin. *In vitro* -tutkimusten perusteella yhteisvaikutuksia sellaisten valmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat sytokromi P450 -isoentsyymien CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 välityksellä ei ole odotettavissa *in vivo*. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 9 tuntia. Kertymistä ei tapahdu toistuvassa annostelussa. Kandesartaanin puoliintumisaika (noin 9 tuntia) pysyy muuttumattomana, kun kandesartaanisileksitiiliä otetaan yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa. Kandesartaanin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

Kandesartaanin kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 0,37 ml/min/kg ja munuaispuhdistuma noin 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani eliminoiduu munuaisten kautta sekä glomerulaarisuodatuksen että aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Suun kautta otetun ¹⁴C-merkityn kandesartaanisileksitiiliannoksen jälkeen virtsaan erittyy noin 26 % annoksesta kandesartaanina ja 7 % inaktiivisena metaboliittina ja vastaavasti ulosteeseen 56 % annoksesta kandesartaanina ja 10 % inaktiivisena metaboliittina.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu, ja se erittyy lähes muuttumattomana lääkkeenä glomerulaarisuodatuksen ja aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Hydroklooritiatsidin terminaalinen puoliintumisaika $t_{1/2}$ on noin 8 tuntia. Noin 70 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoiduu virtsaan 48 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika (noin 8 tuntia) pysyy muuttumattomana, kun sitä käytetään yhdessä kandesartaanisileksitiilin kanssa. Hydroklooritiatsidin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Kandesartaanisileksitiili

Iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiailla) kandesartaanin C_{max} -arvo on noin 50 % ja AUC-arvo noin 80 % suurempi kuin nuorilla potilailla. Verenpainetta alentava vaste ja haittavaikutusten esiintyminen ovat kuitenkin yhden Canderion Comp -annoksen jälkeen samanlaisia nuorilla ja iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, kandesartaanin C_{max} nousi toistuvan annostelun aikana noin 50 % ja AUC 70 %. Sen sijaan terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) ei muuttunut verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vastaavat muutokset olivat noin 50 % ja 110 %. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) lähes kaksinkertaistui potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysihoidossa olevilla potilailla farmakokinetiikka oli samanlainen kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa molemmissa oli mukana lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, kandesartaanin keskimääräinen AUC-arvo suureni noin 20 % toisessa tutkimuksessa ja 80 % toisessa tutkimuksessa (ks. kohta 4.2). Kokemusta käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pidentynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhdistelmähoidolla ei todettu uusia laadullisia toksisia vaikutuksia verrattuna molempien yhdistelmässä käytettyjen aineiden monoterapiaan. Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa kandesartaanin suuret annokset vaikuttivat hiirien, rottien, koirien ja apinoiden munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten tubulusten regeneraatio, dilataatio ja basofilia; kohonneet plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet) voivat olla seurausta verenpaineen alenemisen vuoksi muuttuneesta munuaisten perfuusiosta. Hydroklooritiatsidin lisääminen voimistaa kandesartaanin munuaistoksisuutta. Kandesartaani indusoi myös jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa. Muutosten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista ja niillä oletetaan olevan vähäinen kliininen merkitys.

Sikiötoksisuutta on havaittu kandesartaanin käytön yhteydessä tiineyden loppuvaiheessa. Hydroklooritiatsidin lisääminen ei merkitsevästi vaikuttanut rotilla, hiirillä tai kaniineilla tehtyjen sikiönkehitystutkimusten tuloksiin (ks. kohta 4.6).

Sekä kandesartaanilla että hydroklooritiatsidilla on genotoksisia vaikutuksia erittäin suurilla pitoisuuksilla/annoksilla. *In vitro*- ja *in vivo* -genotoksisuustesteistä saadun tiedon mukaan kandesartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei oleteta olevan mutageenista tai klastogeenista vaikutusta kliinistä käyttöä vastaavissa olosuhteissa.

Kandesartaanin ei osoitettu olevan karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Hydroksiipropyyliselluloosa (E 463)
Karmelloosikalsium
Magnesiumalumiinimetasilikaatti
Punainen rautaoksidi (E 172) (vain 16 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg)
Keltainen rautaoksidi (E 172) (vain 16 mg/12,5 mg, 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg)
Propyleeniglykoli
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Valkoinen läpikuultava HDPE -purkki, joka on suljettu valkoisella läpikuultavalla polypropyleenisulkimella tai läpinäkyvä PVC/PVdC-Al -läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ja 100 tabletin läpipainopakkaukset
30 ja 500 tabletin HDPE -purkit

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

8 mg/12,5 mg: 35134
16 mg/12,5 mg: 35135
32 mg/12,5 mg: 35136
32 mg/25 mg: 35137

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.3.2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.7.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Canderion Comp 8 mg/12,5 mg tabletter
Canderion Comp 16 mg/12,5 mg tabletter
Canderion Comp 32 mg/12,5 mg tabletter
Canderion Comp 32 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Canderion Comp 8 mg/12,5 mg tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 110 mg laktosmonohydrat.

En Canderion Comp 16 mg/12,5 mg tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 102 mg laktosmonohydrat.

En Canderion Comp 32 mg/12,5 mg tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 216 mg laktosmonohydrat.

En Canderion Comp 32 mg/25 mg tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 204 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Canderion Comp 8 mg/12,5 mg tablett: Storlek 9,8 mm x 4,6 mm. Vit eller benvit, odragerad kapselformad tablett med "J" och "04" tryckt på ena sidan, vilka skiljs åt av en brytskåra. Tabletten har också en brytskåra på andra sidan, men annars är den omärkt.

Canderion Comp 16 mg/12,5 mg tablett: Storlek 9,8 mm x 4,6 mm. Rosa, odragerad kapselformad tablett med "J" och "05" tryckt på ena sidan, vilka skiljs åt av en brytskåra. Tabletten har också en brytskåra på andra sidan, men annars är den omärkt.

Canderion Comp 32 mg/12,5 mg tablett: Storlek 11,3 mm x 6,6 mm. Gul, odragerad, oval tablett med "J" och "07" tryckt på ena sidan, vilka skiljs åt av en brytskåra. Tabletten har också en brytskåra på andra sidan, men annars är den omärkt.

Canderion Comp 32 mg/25 mg tablett: Storlek 11,3 mm x 6,6 mm. Rosa, odragerad, oval tablett med ”J” och ”15” tryckt på ena sidan, vilka skiljs åt av en brytskåra. Tabletten har också en brytskåra på andra sidan, men annars är den omärkt.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Canderion Comp är avsett för:

- behandling av essentiell hypertoni hos vuxna patienter, ifall blodtrycket inte kan sänkas tillräckligt med endast kandesartancilexetil- eller hydroklortiazidbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är en tablett per dygn.

Dostitrering av de enskilda aktiva substanserna (kandesartancilexetil och hydroklortiazid) rekommenderas. Ett byte från monoterapi direkt till Canderion Comp-behandling kan övervägas, om det är kliniskt ändamålsenligt. Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas vid övergång från monoterapi med hydroklortiazid. Canderion Comp kan användas hos patienter, vars blodtryck inte går att sänka tillräckligt med endast kandesartancilexetil- eller hydroklortiazidbehandling eller med de lägsta doserna av Canderion Comp.

Största delen av den antihypertensiva effekten uppnås vanligtvis inom fyra veckor efter inledd behandling.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Dosen behöver inte justeras för äldre patienter.

Patienter med intravaskulär hypovolemi

Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas för patienter med risk för hypotension, såsom patienter, vars vätskevolym eventuellt är minskad (en 4 mg startdos kandesartancilexetil kan övervägas för dessa patienter).

Njursviktpatienter

För dessa patienter rekommenderas loopdiuretika i stället för tiazider. Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas före användning av Canderion Comp hos patienter med mild eller medelsvår njursvikt (kreatininclearance ≥ 30 ml/min/1,73 m² av kroppens yta [Body Surface Area, BSA]). Den rekommenderade startdosen kandesartancilexetil för dessa patienter är 4 mg. Användning av preparatet är kontraindicerat hos patienter med svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (se avsnitt 4.3).

Leversviktpatienter

Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas före användning av Canderion Comp hos patienter med mild eller medelsvår leversvikt (rekommenderad startdos kandesartancilexetil för dessa patienter

är 4 mg). Användning av preparatet är kontraindicerat hos patienter med svår leversvikt och/eller kolestas (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av preparatet vid behandlingen av barn och unga under 18 år har inte påvisats. Inga data är tillgängliga.

Administreringsätt

Oralt.

Tabletterna kan intas i samband med måltid eller på tom mage. Föda påverkar inte biotillgängligheten av kandesartan.

Samtidigt intag av hydroklortiazid med måltid har inte iakttagits orsaka kliniskt betydande interaktioner.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller sulfonamidderivat. Hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat.
- andra och tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² BSA)
- svår leversvikt och/eller kolestas
- svårbehandlad hypokalemi och hypokalcemi
- gikt.

Användning av Canderion Comp samtidigt med preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerat om patienten har *diabetes mellitus* eller njursvikt (glomerulär filtrationshastighet < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Njursvikt/njurtransplantation

Användning av loopdiuretika, istället för tiazider, rekommenderas för denna patientgrupp. När Canderion Comp används hos patienter, vars njurfunktion är försvagad, rekommenderas regelbunden övervakning av kalium-, kreatinin- och urinsyrahalterna. Det finns endast lite klinisk evidens om användning av kandesartan/hydroklortiazid-kombinationen hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Njurartärstenos

Läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, inklusive angiotensin II-receptorblockerare, kan höja ureahalten i blod och kreatininhalten i serum hos patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos i sin enda njure.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet)

Det finns data som tyder på att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotension, hyperkalemi och försvagad njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Därför rekommenderas inte dubbel blockad av RAA-systemet genom samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om en dubbelblockadbehandling anses vara absolut nödvändig, ska den ges endast under övervakning av en specialläkare, och njurfunktionen, elektrolyterna och blodtrycket ska kontrolleras frekvent och noggrant.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Intravaskulär hypovolemi

Såsom vid användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan symptomatisk hypotension uppträda hos patienter med minskad intravenös vätskevolym och/eller natriumbrist. Därför rekommenderas inte inledande av Canderion Comp-behandling före dessa tillstånd har korrigerats.

Anestesi och kirurgiska ingrepp

På grund av hämningen av renin-angiotensinsystemet kan det under anestesi och kirurgiska ingrepp uppträda hypotension hos patienter som behandlats med angiotensin II-receptorblockerare. I mycket sällsynta fall kan hypotensionen vara så svår att intravenös rehydrering och/eller användning av vasopressorer är nödvändigt.

Leversvikt

Tiazider ska användas med försiktighet hos patienter, vars leverfunktion är försvagad eller som har en framskridande leversjukdom, eftersom även små förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan orsaka leverkoma. Klinisk erfarenhet av användning av Canderion Comp hos patienter med leversvikt saknas.

Aorta- och mitralstenos (hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati)

Såsom med andra vasodilatatorer, ska särskild försiktighet iakttas hos patienter med hemodynamiskt signifikant aorta- eller mitralstenos eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Primär hyperaldosteronism

Blodtryckssänkande medel, som verkar genom att hämma renin-angiotensinsystemet, är vanligtvis inte effektiva hos patienter med primär hyperaldosteronism. Därför rekommenderas Canderion Comp inte för dessa patienter.

Störning i elektrolytbalansen

Elektrolyter i serum ska bestämmas regelbundet med lämpliga intervaller.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka störningar i vätske- och elektrolytbalansen (hyperkalcemi, hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi och hypokloremisk alkalos).

Tiaziddiuretika kan minska utsöndringen av kalcium i urin och orsaka en tillfällig lätt ökning av kalciumhalterna i serum.

Signifikant hyperkalcemi kan vara ett tecken på latent hyperparatyreos. Användning av tiazider ska avbrytas före funktionstestning av bisköldkörteln.

Hydroklortiazid orsakar en dosberoende ökning av kaliumutsöndringen i urin, vilket kan leda till hypokalemi. Denna effekt av hydroklortiazid verkar vara lindrigare när hydroklortiazid används tillsammans med kandesartancilexetil. Risken för hypokalemi kan vara förhöjd hos patienter med levercirros eller riklig diures eller otillräckligt oralt intag av elektrolyter, samt hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider eller adrenokortikotropin (ACTH).

Kandesartancilexetilbehandling kan orsaka hyperkalemi, särskilt om patienten lider av hjärtsvikt och/eller nedsatt njurfunktion. Samtidig användning av Canderion Comp med ACE-hämmare, aliskiren, kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningar, eller andra läkemedel som kan öka serumkoncentrationerna av kalium (t.ex. heparinnatrium, cotrimoxazol [trimetoprim/sulfametoxazol]), kan orsaka förhöjd serumkoncentration av kalium. Kaliumhalterna ska kontrolleras enligt behov.

Det har påvisats att tiazider ökar magnesiumutsöndringen i urin, vilket kan orsaka hypomagnesemi.

Metabola och endokrina effekter

Användning av tiaziddiuretika kan försvaga glukostoleransen. En dosjustering av antidiabetika, även insulin, kan vara nödvändig. Latent *diabetes mellitus* kan utbryta under tiazidbehandling som uppenbar diabetes. I samband med tiaziddiuretikabehandling har det iakttagits ökade kolesterol- och triglyceridhalter. Denna effekt har dock varit mild med doser som Canderion Comp innehåller. Tiaziddiuretika ökar serumkoncentrationen av urinsyra och kan orsaka gikt hos utsatta patienter.

Ljusöverkänslighet

Ljuskänslighetsfall har rapporterats under användning av tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om ljuskänslighetsreaktioner uppträder, rekommenderas det att behandlingen avslutas. Om fortsatt behandling är nödvändig, bör man skydda hudområdena som är utsatta för solljus eller konstgjord UVA-strålning.

Choroidal effusion, akut närsynthet och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamider eller deras derivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion och relaterad synfältsdefekt, övergående närsynthet och akut trångvinkelglaukom. Symptomen omfattar akut nedsatt synskärpa eller ögonsmärta och de uppträder vanligtvis några timmar eller veckor efter inledd läkemedelsbehandling. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till bestående synförlust. Primär behandling är att avsluta användningen av läkemedlet så fort som möjligt. Brådskande medicinsk eller kirurgisk behandling måste eventuellt övervägas, om ögontrycket inte fås under kontroll. Tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin kan vara en riskfaktor för utvecklingen av akut trångvinkelglaukom.

Icke-melanom hudcancer

I två epidemiologiska studier som baserar sig på Danmarks nationella cancerregister har det iakttagits att exponering för en ökande kumulativ hydroklortiaziddos ökar risken för icke-melanom hudcancer (basaliom och spinocellulär cancer). Verknings sättet av hydroklortiazid, som sensibiliserar för ljus, utgör eventuellt mekanismen bakom utvecklingen av icke-melanom hudcancer.

Patienter som använder hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer, och de ska uppmanas att granska sin hud med jämna mellanrum för eventuella nya förändringar och omedelbart meddela om misstänkta hudförändringar. Patienterna ska också informeras om möjliga förebyggande åtgärder (t.ex. möjligast liten exponering för solljus och ultraviolett strålning samt lämpligt skydd i samband med exponering), så att risken för hudcancer kan hållas så liten som möjligt. Misstänkta hudförändringar ska undersökas genast, och histologisk undersökning av eventuella biopsier ska genomföras omedelbart. Användning av hydroklortiazid hos patienter som tidigare haft icke-melanom hudcancer ska vid behov omvärderas (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Canderion Comp sättas ut och lämplig

behandling sätts in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Allmänt

I samband med användningen av läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet (också angiotensin II-receptorblockerare) har det förekommit akut hypotension, azotemi, oliguri och i sällsynta fall akut njursvikt hos patienter, vars blodtonus och njurfunktion är speciellt beroende av aktiviteten av detta system (t.ex. patienter med svår kongestiv hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, såsom njurartärstenos). Såsom i samband med andra blodtryckssänkande medel, kan en alltför stor blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller aterosklerotiska sjukdomar i hjärnans blodkärl leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Hydroklortiazid kan orsaka överkänslighetsreaktioner oberoende av om patienten tidigare har haft allergier eller astma. Dessa reaktioner är dock sannolikare hos patienter med denna typ av sjukdomshistoria.

Utbrott av eller förvärrad SLE har rapporterats i samband med användning av tiaziddiuretika.

Användning av andra blodtryckssänkande medel kan förstärka den antihypertensiva effekten av Canderion Comp.

Graviditet

Användning av angiotensin II-receptorblockerare ska inte inledas under graviditet. Om en kvinna som använder angiotensin II-receptorblockerare avser att bli gravid, ska hon ges en annan blodtryckssänkande medicinering som är säker även under graviditeten, om inte användning av angiotensin II-receptorblockerare anses vara absolut nödvändigt. När en graviditet konstateras, ska användningen av angiotensin II-receptorblockerare avslutas omedelbart, och vid behov ska en annan medicinering inledas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Canderion Comp innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller laktos (som monohydrat). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande föreningar har undersökts i kliniska farmakokinetiska studier: warfarin, digoxin, orala preventivmedel (t.ex. etinylöstradiol/levonorgestrel), glibenklamid och nifedipin. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner iaktogs i dessa studier.

Hydroklortiazid orsakar kaliumunderskott och denna effekt kan förstärkas av andra läkemedel som ökar kaliumutsöndringen och orsakar hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, bensylpenicillinnatrium, salicylsyraderivat, steroider, adrenokortikotropiner).

Samtidig användning av Canderion Comp med kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättare eller med andra läkemedel som kan öka serumkoncentrationerna av kalium (t.ex. heparinnatrium, cotrimoxazol [trimetroprim/sulfametoxazol]) kan orsaka förhöjda serumkoncentrationer av kalium. Kaliumhalten ska övervakas enligt behov (se avsnitt 4.4).

Hypokalemi och hypomagnesemi som orsakas av diuretika utsätter patienterna för eventuella kardiotoxiska effekter av digitalisglykosider och antiarytmika. Regelbunden övervakning av

kaliumhalten i serum rekommenderas, när Canderion Comp ges med dessa läkemedel samt följande läkemedel, som kan orsaka *torsades de pointes*:

- antiarytmika, grupp I (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika, grupp III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulprid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- övriga (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, intravenöst erytromycin, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, intravenöst vinkamin).

Samtidig användning av litium och angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller hydroklortiazid har beskrivits orsaka reversibel ökning av litiumhalten i serum och dess toxicitet. Liknande effekter har också rapporterats med angiotensin II-receptorblockerare. Användning av kandesartancilexetil och hydroklortiazid med litium rekommenderas inte. Om samtidigt bruk är nödvändigt, ska serumkoncentrationen av litium övervakas noga.

När angiotensin II-receptorblockerare administreras samtidigt med NSAID-läkemedel (t.ex. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dygn) och icke-selektiva antiinflammatoriska analgetika), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas.

Såsom i samband med ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-receptorblockerare och NSAID-läkemedel höja risken för försvagad njurfunktion och eventuellt akut njursvikt samt öka serumkoncentrationen av kalium – särskilt hos patienter, vars njurfunktion redan från tidigare är försvagad. Denna läkemedelskombination ska användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienterna bör vara tillräckligt hydrerade, och övervakning av deras njurfunktion ska övervägas vid inledande av kombinationsbehandlingen och regelbundet därefter.

NSAID-läkemedel försvagar den diuretiska, natriuretiska och blodtryckssänkande effekten av hydroklortiazid.

Kolestipol och kolestyramin minskar absorptionen av hydroklortiazid.

Hydroklortiazid kan förstärka effekten av icke-depolariserande muskelrelaxantia (t.ex. tubokurarin).

Tiaziddiuretika kan öka serumkoncentrationen av kalcium, eftersom kalciumutsöndringen i urinen minskar. Om man måste använda kalciumtillskott eller D-vitamin, ska serumkoncentrationen av kalcium övervakas och dosen justeras enligt denna koncentration.

Tiazider kan förstärka den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid.

Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden) kan öka biotillgängligheten av diuretika av tiazidtyp genom att minska på tarmmotiliteten och fördröja tömningshastigheten av magsäcken.

Tiazider kan öka risken för biverkningar av amantadin.

Tiazider kan minska utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat) via njurarna, och därmed förstärka deras myelosuppressiva effekter.

Postural vertigo kan förvärras vid samtidig användning av alkohol, barbiturater eller anestetika.

Användning av tiaziddiuretika kan försvaga glukostoleransen. En dosändring av antidiabetika, även insulin, kan vara nödvändig. Metformin ska användas försiktigt, eftersom en eventuell försvagad njurfunktion associerad med hydroklortiazid kan utsätta patienten för mjölksyraacidosis.

Hydroklortiazid kan minska det arteriella svaret på pressoraminer (t.ex. adrenalin), men eliminerar inte fullständigt deras pressoreffekt.

Hydroklortiazid kan öka risken för akut njursvikt, särskilt vid användning av höga doser av jodhaltiga kontrastmedel.

Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för komplikationer som är typiska för hyperurikemi och gikt.

Samtidig användning med baklofen, amifostin, tricykliska antidepressiva eller neuroleptika kan förstärka den blodtryckssänkande effekten och leda till hypotension.

I kliniska studier har det iakttagits att dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet) med hjälp av samtidigt bruk av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren är associerad med en ökad prevalens av biverkningar, t.ex. hypotension, hyperkalemi och försvagad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användningen av endast ett medel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorblockerare

Användning av angiotensin II-receptorblockerare under den första graviditetstrimestern rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-receptorblockerare under den andra och den tredje graviditetstrimestern är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Resultat från epidemiologiska data tyder på att exponering för ACE-hämmare under den första graviditetstrimestern ökar risken för missbildningar hos fostret. Resultaten är dock inte övertygande, men en liten riskökning kan inte uteslutas. Det finns inga resultat från jämförande epidemiologiska studier om risken associerad med användningen av angiotensin II-receptorblockerare, men användning av dessa läkemedel kan vara associerad med samma risk som användning av ACE-hämmare. Om en kvinna som använder angiotensin II-receptorblockerare har för avsikt att bli gravid, ska hon ges en annan antihypertensiv medicinerings som är säker även under graviditeten, såvida användning av angiotensin II-receptorblockerare inte anses vara absolut nödvändigt. Om en graviditet konstateras, ska användningen av angiotensin II-receptorblockerare avslutas omedelbart, och vid behov ska en annan medicinerings påbörjas.

Det är känt att exponering för angiotensin II-receptorblockerare under den andra och den tredje graviditetstrimestern är skadligt för utvecklingen av fostret (njurfunktionen försvagas, mängden fostervatten minskar, skallens förbening blir långsammare) och den nyfödda (det kan uppträda njursvikt, hypotension och hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om fostret under den andra och den tredje graviditetstrimestern har blivit utsatt för angiotensin II-receptorblockerare rekommenderas det att man genomför en ultraljudsundersökning av fostrets njurfunktion och dess skalle.

Spädbarn, vars mödrar har använt angiotensin II-receptorblockerare, ska övervakas noga för hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt den första graviditetstrimestern. Data från djurförsök är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. På grund av den farmakologiska effekten av hydroklortiazid kan dess användning under den andra och den tredje graviditetstrimestern försvaga den fetoplacentala blodcirkulationen och orsaka biverkningar hos fostret och den nyfödda, såsom ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas för att behandla svullnader, förhöjt blodtryck eller havandeskapsförgiftning som uppkommit under graviditeten, eftersom den kan orsaka minskad plasmavolym och försvagad blodcirkulation i placentan utan fördelaktiga effekter på den behandlade sjukdomen.

Hydroklortiazid ska inte användas vid behandling av essentiell hypertoni under graviditet, förutom i sällsynta fall där andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Amning

Angiotensin II-receptorblockerare

Eftersom det inte finns någon information om användning av Canderion Comp under amning, rekommenderas det inte. Under amningen ska en behandling väljas, vars säkerhet är bättre känd. Detta gäller speciellt vid amningen av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i modersmjölken. Höga tiaziddoser orsakar stark diures och kan hämma mjölkutsöndringen. Därför rekommenderas inte användning av Canderion Comp under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts om läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid bilkörning eller vid användning av maskiner ska det ändå beaktas att det ibland kan förekomma svindel eller trötthet under Canderion Comp-behandling.

4.8 Biverkningar

I kontrollerade kliniska studier som utfördes med kandesartancilexetil/hydroklortiazid var biverkningarna milda och övergående. Avbrytande av behandling på grund av biverkningar var lika frekvent med kandesartancilexetil/hydroklortiazid (2,3–3,3 %) som med placebo (2,7–4,3 %).

Biverkningarna som uppträdde i kliniska studier som utfördes med kandesartancilexetil/hydroklortiazid begränsade sig till de biverkningar som rapporterats tidigare i samband med användning av kandesartancilexetil/hydroklortiazid.

Biverkningarna som presenteras i tabellen nedan har rapporterats i samband med användningen av kandesartancilexetil i kliniska studier och efter marknadsinträdet. I en kombinerad analys av kliniska forskningsdata om blodtryckspatienter definierades biverkningarna av kandesartancilexetil som biverkningar, vars prevalens var minst 1 % större än prevalensen av biverkningar som rapporterats med placebo.

Frekvenserna som presenteras i tabellerna i avsnitt 4.8 klassificeras enligt följande: mycket vanliga (> 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta

($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperkalemi, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel/vertigo, huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta	Illamående
	Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, avvikande leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Angioödem, hudutslag, urtikaria, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Rygg-, led- och muskelsmärta
Njuror och urinvägar	Mycket sällsynta	Försvagad njurfunktion, inklusive njursvikt hos utsatta patienter (se avsnitt 4.4)

I följande tabell presenteras biverkningarna, som förekommer vid monoterapi med hydroklortiazid, vanligtvis med doser på över 25 mg.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basaliom och spinocellulär cancer)
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, benmärgsdepression, hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperglykemi, hyperurikemi, störningar i elektrolytbalansen (inklusive hyponatremi och hypokalemi)
Psykiska störningar	Sällsynta	Sömnstörningar, depression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Svindel, yrsel
	Sällsynta	Parestesier
Ögon	Sällsynta	Övergående dimsyn
	Ingen känd frekvens	Plötslig närsynthet, akut trångvinkelglaukom, choroidal effusion
Hjärtat	Sällsynta	Arytmier
Blodkärl	Mindre vanliga	Ortostatisk hypotension

	Sällsynta	Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Andningssvårigheter (inklusive pneumonit och lungödem)
	Mycket sällsynta	ARDS (Akut andnödssyndrom, se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Anorexi, aptitlöshet, irriterad mage, diarré, förstoppning
	Sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	Sällsynta	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk ikterus)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag, urtikaria, ljuskänslighetsreaktioner
	Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys
	Ingen känd frekvens	Systemisk <i>lupus erythematosus</i> , kutan <i>lupus erythematosus</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Muskelspasmer
Njurar och urinvägar	Vanliga	Glukosuri
	Sällsynta	Njursvikt och interstitiell nefrit
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Svaghet
	Sällsynta	Feber
Undersökningar	Vanliga	Förhöjda kolesterol- och triglyceridhalter
	Sällsynta	Förhöjd koncentration av blodurea (BUN) och kreatininhalt i serum

Beskrivning av vissa biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Enligt data från epidemiologiska studier har man iakttagit en koppling mellan hydroklortizid och icke-melanom hudcancer som är associerad med en kumulativ dos (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Det farmakologiskt viktigaste symptomet på överdosering av kandesartancilexetil är symptomatisk hypotension och yrsel. I enstaka överdoseringsfall (till och med 672 mg kandesartancilexetil) tillfrisknade patienten utan biverkningar.

Det tydligaste tecknet på överdosering av hydroklortiazid är akut vätske- och elektrolytbrist. Följande symptom kan också uppträda: yrsel, hypotension, törst, takykardi, kammararytmier, sedering / försvagad medvetandegrad och muskelkramper.

Behandling

Särskilda anvisningar för överdosering existerar inte, men följande åtgärder rekommenderas vid överdosering.

Vid behov ska inducerad kräkning eller magsköljning övervägas. Om symptomatisk hypotension uppträder, ska symptomatisk behandling inledas. Vitala funktioner ska övervakas. Patienten placeras på rygg med upphöjda ben. Om detta inte hjälper, utökas plasmavolymen genom infusion av isoton koksaltlösning. Elektrolythalterna och syrabalansen i serum ska övervakas och korrigeras vid behov. Symptomimetika kan också administreras, om ovan nämnda åtgärder inte är tillräckliga.

Kandesartan kan inte elimineras från kroppen genom hemodialys. Man vet inte i vilken mängd hydroklortiazid elimineras med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-antagonister och diuretika, ATC-kod: C09DA06

Verkningsmekanism

Angiotensin II är det viktigaste vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en roll i patofysiologin av hypertension och andra kardiovaskulära sjukdomar. Det spelar också en roll i hypertrofin av organ och patogenesen av skador i ändorgan. De viktigaste fysiologiska effekterna av angiotensin II, såsom vasokonstriktion, stimulering av aldosteronutsöndring, reglering av homeostasen av salt och vatten samt stimulering av celltillväxt, medieras av typ 1-receptoren (AT1).

Farmakodynamiska effekter

Kandesartancilexetil är en prekursor som i samband med absorptionen omvandlas via esterhydrolys till aktivt läkemedel, kandesartan. Kandesartan är en AT1-receptorselektiv angiotensin II-receptorblockerare, som binds starkt till receptorn och långsamt lösgörs från den. Kandesartan har ingen agonistisk effekt.

Kandesartan påverkar inte angiotensinkonvertas (ACE) eller andra enzymssystem som vanligtvis är associerade med användningen av ACE-hämmare. Angiotensin II-receptorblockerare orsakar vanligtvis inte hosta, eftersom de inte har någon effekt på nedbrytningen av kininer eller metabolismen av andra ämnen, såsom substans P. I kontrollerade kliniska studier som utförts med kandesartancilexetil och ACE-hämmare förekom det mindre hosta hos patienter som fick kandesartancilexetil än hos patienter som fick ACE-hämmare. Kandesartan binds inte till och hämmar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är viktiga för den kardiovaskulära regleringen. Hämmning av AT1-receptorer ger en dosberoende höjning i plasmakoncentrationerna av renin, angiotensin I och angiotensin II samt sänker plasmakoncentrationen av aldosteron.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekterna av kandesartancilexetil på kardiovaskulär morbiditet och dödlighet utvärderades i en randomiserad klinisk studie (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), där 8–16 mg kandesartancilexetil administrerades en gång per dygn (genomsnittlig dos 12 mg) till 4 937 äldre patienter med mild eller medelsvår hypertension (ålder 70–89 år; andelen patienter över 80 år 21 %). Patienterna följdes i genomsnitt i 3,7 år. Patienterna fick kandesartan eller placebo, och vid behov tillades också en ytterligare blodtryckssänkande behandling. I gruppen som fick kandesartan minskade blodtrycket från 166/90 mmHg till 145/80 mmHg, och i kontrollgruppen från 167/90 mmHg till 149/82 mmHg. Ingen statistiskt signifikant skillnad uppträdde i prevalensen av den primära slutmätningen, dvs. betydande kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär dödlighet, icke-fatal stroke och icke-fatal hjärtinfarkt). I gruppen som fick kandesartan förekom det 26,7 händelser per 1 000 patientår och i kontrollgruppen 30,0 händelser per 1 000 patientår (relativ risk 0,89, 95 % CI 0,75–1,06, p=0,19).

Hydroklortiazid hämmar den aktiva återabsorptionen av natrium, huvudsakligen i distala njurtubuli, och ökar utsöndringen av natrium, klorid och vatten. Ökningen av kalium- och magnesiumutsöndringen som sker via njurarna är dosberoende, medan största delen av kalcium återabsorberas. Hydroklortiazid minskar plasmavolymen, mängden extracellulärvätska och hjärtats minutvolym, samt sänker blodtrycket. Vid långtidsbehandling främjas blodtryckssänkningen av det försvagade perifera motståndet.

Omfattande kliniska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid minskar kardiovaskulär morbiditet och dödlighet.

Kandesartan och hydroklortiazid höjer varandras antihypertensiva effekt. Hos hypertensiva patienter orsakar Canderion Comp en dosberoende och långvarig sänkning av arteriellt blodtryck utan någon reflektorisk ökning av hjärtats slagfrekvens. Allvarlig eller överflödigt hypotension associerad med den första dosen eller reboundfenomen efter avslutad behandling har inte konstaterats. Efter en engångsdos av Canderion Comp börjar den blodtryckssänkande effekten vanligtvis inom 2 timmar. Vid kontinuerlig behandling uppnås det blodtryckssänkande behandlingssvaret huvudsakligen på 4 veckor, och svaret bibehålls vid långtidsbehandling. Genom att använda Canderion Comp en gång per dygn uppnås en effektiv och jämn blodtryckssänkning som varar i 24 timmar, och skillnaden mellan minsta och största effekten som konstaterats mellan doserna är liten. I en randomiserad dubbelblind studie sänkte en 16 mg/12,5 mg kandesartan/hydroklortiazid-kombination en gång per dygn blodtrycket betydligt mer än en 50 mg/12,5 mg losartan/hydroklortiazid-kombination en gång per dygn, och patienterna uppnådde behandlingsmålet för blodtrycket oftare.

I en randomiserad dubbelblind studie var prevalensen av biverkningar, särskilt hosta, mindre med kandesartan/hydroklortiazid-kombinationsbehandlingen än med ACE-hämmare / hydroklortiazid-kombinationsbehandlingen.

I två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda kliniska studier med parallellgrupper med 275 och 1 524 randomiserade patienter, uppnåddes blodtryckssänkningar på 22/15 mmHg och 21/14 mmHg med kandesartancilexetil/hydroklortiazid-kombinationerna 32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg. Dessa kombinationer var betydligt effektivare än motsvarande läkemedel enskilt.

I en randomiserad, dubbelblind klinisk studie med parallellgrupper, där 1 975 randomiserade patienter med en icke-optimal behandlingsbalans på en 32 mg dygnsdos kandesartancilexetil deltog, hjälpte ett tillägg av 12,5 mg eller 25 mg hydroklortiazid i behandlingen att sänka blodtrycket ytterligare. Kombinationen kandesartancilexetil/hydroklortiazid 32 mg/25 mg var betydligt effektivare än kombinationen 32 mg/12,5 mg, och den genomsnittliga blodtryckssänkningen var 16/10 mmHg med den förstnämnda kombinationen och 13/9 mmHg med den sistnämnda.

Effekten av kandesartancilexetil/hydroklortiazid-kombinationen är densamma oberoende av ålder och kön.

Tills vidare finns det ingen information om användningen av kandesartancilexetil/hydroklortiazid-kombinationen hos patienter med njursjukdom/nefropati, försvagad vänsterkammarfunktion/hjärtsvikt eller ett följd tillstånd efter en hjärtinfarkt.

I två omfattande randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) undersöktes samtidigt bruk av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

I ONTARGET-studien hade patienterna tidigare haft kardiovaskulära eller cerebrovaskulära sjukdomar eller typ 2-diabetes. Dessutom förekom det tecken på målorganskada. I VA NEPHRON-D-studien hade patienterna typ 2-diabetes och diabetisk nefropati. Dessa studier påvisade ingen betydande fördelaktig effekt på renala eller kardiovaskulära ändpunkter och dödlighet, men risken för hyperkalemi, akut njursvikt och/eller hypotension iaktogs öka jämfört med monoterapi. Dessa resultat lämpar sig även för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare med tanke på deras liknande farmakodynamiska egenskaper. Därför ska patienter med diabetisk nefropati inte använda ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare samtidigt.

I ALTITUDE-studien (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) testades den nåbara nyttan av tillägget av aliskiren i standardbehandlingen, där ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare används hos patienter med både typ 2-diabetes och en kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades tidigt på grund av en ökad risk för biverkningar. Kardiovaskulära dödsfall och stroke var antalsmässigt vanligare i aliskirengruppen än i placebogrupper, och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotension och njursvikt) rapporterades oftare i aliskirengruppen än i placebogrupper.

Icke-melanom hudcancer: Enligt data från epidemiologiska studier har man iakttagit en koppling mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer som är associerad med en kumulativ dos. En studie omfattade en population med 71 533 basaliomfall och 8 629 fall av spinocellulär cancer, och de matchades till kontrollpopulationer omfattande 1 430 833 respektive 172 462 patienter. Den anpassade oddskvoten associerad med användning av höga doser hydroklortiazid (kumulativt $\geq 50\,000$ mg) var 1,29 (95-procentigt konfidensintervall: 1,23–1,35) vid basaliom och 3,98 (95-procentigt konfidensintervall: 3,68–4,31) vid spinocellulär cancer. En tydlig kumulativ dos-responsrelation iaktogs både vid basaliom och vid spinocellulär cancer. En annan studie visade att det kan finnas en koppling mellan läppcancer (spinocellulär cancer) och exponering för hydroklortiazid: 633 läppcancerfall matchades till kontrollpopulationer omfattande 63 067 patienter med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. En kumulativ dos-responsrelation påvisades, när den anpassade oddskvoten var 2,1 (95-procentigt konfidensintervall: 1,7–2,6) som ökade till 3,9 (3,0–4,9) i samband med höga doser ($\sim 25\,000$ mg) och till 7,7 (5,7–10,5) med den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidigt bruk av kandesartancilexetil och hydroklortiazid har ingen kliniskt betydande effekt på farmakokinetiken av någotdera läkemedel.

Absorption och distribution

Kandesartancilexetil

Efter en oralt administrerad dos omvandlas kandesartancilexetil till aktivt kandesartan. Den absoluta biotillgängligheten av en oral dos kandesartan är ca 40 %. Den relativa biotillgängligheten av tablettformen jämfört med en likadan oral lösning är ca 34 % med mycket liten variation. Den genomsnittliga maximala serumkoncentrationen (C_{\max}) uppnås på 3–4 timmar efter tablettintaget. Inom det terapeutiska dosområdet ökar serumkoncentrationerna av kandesartan linjärt vid dosökning. Inga skillnader har iakttagits i farmakokinetiken av kandesartan mellan könen. Födointag har ingen betydande effekt på AUC-värdena av kandesartan.

Kandesartan binds starkt till plasmans proteiner (över 99 %). Den skenbara distributionsvolymen av kandesartan är 0,1 l/kg.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid absorberas snabbt från matsmältningskanalen, och dess absoluta biotillgänglighet är ca 70 %. Samtidigt födointag ökar absorptionen ca 15 %. Biotillgängligheten kan minska hos patienter med hjärtsvikt och svår svullnad.

Ca 60 % av hydroklortiazid binds till plasmans proteiner. Den skenbara distributionsvolymen är ca 0,8 l/kg.

Metabolism och eliminering

Kandesartancilexetil

Kandesartan elimineras huvudsakligen oförändrat via urinen och gallan, och endast en liten del elimineras genom levermetabolism (CYP2C9). Enligt tillgängliga interaktionsstudier har kandesartan ingen effekt på CYP2C9- och CYP3A4-enzymerna. Enligt *in vitro*-studier förväntas inga interaktioner med preparat som metaboliseras genom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 *in vivo*. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) av kandesartan är ca 9 timmar. Ingen ackumulering sker vid upprepad dosering. Halveringstiden av kandesartan (ca 9 timmar) hålls oförändrad när kandesartancilexetil intas samtidigt med hydroklortiazid. Ackumulering av kandesartan sker inte i större utsträckning vid kombinationsbehandling än vid monoterapi efter upprepade doser.

Totala clearance av kandesartan från plasma är ca 0,37 ml/min/kg och njurclearance är ca 0,19 ml/min/kg. Kandesartan elimineras via njurarna både genom glomerulusfiltrering och genom aktiv tubulär utsöndring. Efter en oralt intagen ^{14}C -märkt kandesartancilexetildos utsöndras ca 26 % av dosen i urinen som kandesartan och 7 % som inaktiv metabolit, respektive 56 % av dosen i avföringen som kandesartan och 10 % som inaktiv metabolit.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte, och den utsöndras som nästan oförändrat läkemedel genom glomerulusfiltrering och aktiv tubulär utsöndring. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) av hydroklortiazid är ca 8 timmar. Ca 70 % av en oral dos elimineras i urinen inom 48 timmar. Halveringstiden av hydroklortiazid (ca 8 timmar) hålls oförändrad när den används tillsammans med kandesartancilexetil. Ackumulering av hydroklortiazid sker inte i större utsträckning vid kombinationsbehandling än vid monoterapi efter upprepade doser.

Farmakokinetiken hos särskilda grupper

Kandesartancilexetil

Hos äldre patienter (över 65 år) är C_{\max} -värdet av kandesartan ca 50 % och AUC-värdet ca 80 % större än hos yngre patienter. Det blodtryckssänkande svaret och prevalensen av biverkningar är ändå likadana hos yngre och hos äldre patienter efter en en dos Canderion Comp (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med mild eller medelsvår njursvikt ökade C_{\max} av kandesartan vid upprepad administrering med ca 50 % och AUC med 70 %. Däremot förändrades inte den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) jämfört med patienter, vars njurfunktion var normal. Hos patienter med svår njursvikt var motsvarande förändringar ca 50 % och 110 %. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) av kandesartan nästintill fördubblades hos patienter med svår njursvikt. Farmakokinetiken hos patienter i hemodialysbehandling var densamma som hos patienter med svår njursvikt.

I två studier, där båda omfattade patienter med mild eller medelsvår leversvikt, ökade det genomsnittliga AUC-värdet med ca 20 % i den ena studien och med ca 80 % i den andra studien (se avsnitt 4.2). Erfarenhet av användning hos patienter med svår leversvikt saknas.

Hydroklortiazid

Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) av hydroklortiazid är förlängd hos njursviktpatienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga nya, kvalitativa toxiska effekter konstaterades vid kombinationsbehandling jämfört med monoterapi med vardera läkemedel i kombinationen. I prekliniska säkerhetsstudier påverkade höga doser av kandesartan njurarna och erytrocytvärdena hos möss, råttor, hundar och apor. Kandesartan sänkte erytrocytvärdena i blod (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Effekterna på njurarna som kandesartan orsakar (såsom regeneration, dilatation och basofili i tubuli; förhöjda plasmakoncentrationer av urea och kreatinin) kan vara en följd av förändrad renal perfusion på grund av blodtryckssänkningen. Tillägg av hydroklortiazid förstärker njurtoxiciteten av kandesartan. Kandesartan inducerar också hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulär-celler. Förändringarna anses bero på de farmakologiska effekterna av kandesartan och de antas ha en liten klinisk betydelse.

Fostertoxicitet har iakttagits i samband med användning av kandesartan på slutet av dräktigheten. Tillägg av hydroklortiazid hade ingen signifikant effekt på resultaten av fosterutvecklingsstudier som genomförts på råttor, möss eller kaniner (se avsnitt 4.6).

Både kandesartan och hydroklortiazid har genotoxiska effekter vid väldigt höga koncentrationer/doser. Enligt data från *in vitro*- och *in vivo*-genotoxicitetsstudier antas kandesartan och hydroklortiazid inte ha mutagena eller klastogena effekter i förhållanden som motsvarar klinisk användning.

Det har inte påvisats att kandesartan är karcinogen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Karmelloskalcium

Magnesiumaluminometasilikat

Röd järnoxid (E172) (endast 16 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg)

Gul järnoxid (E172) (endast 16 mg/12,5 mg, 32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg)

Propylenglykol

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, genomskinlig HDPE-burk som är förseglad med en vit, genomskinlig polypropylenförslutning eller genomskinlig PVC-/PVdC-Al-blistarförpackning.

Förpackningsstorlekar:

Blistarförpackningar med 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 och 100 tabletter.

HDPE-burkar med 30 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8 mg/12,5 mg: 35134

16 mg/12,5 mg: 35135

32 mg/12,5 mg: 35136

32 mg/25 mg: 35137

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.3.2018

Datum för den senaste förnyelsen: 12.7.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.2.2023