

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serbeca 8 mg/12,5 mg tabletit  
Serbeca 16 mg/12,5 mg tabletit  
Serbeca 32 mg/12,5 mg tabletit  
Serbeca 32 mg/25 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Serbeca 8 mg/12,5 mg tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Yksi Serbeca 16 mg/12,5 mg tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Yksi Serbeca 32 mg/12,5 mg tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Yksi Serbeca 32 mg/25 mg tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksiiliä ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi Serbeca 8 mg/12,5 mg tabletti sisältää 117,30 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Serbeca 16 mg/12,5 mg tabletti sisältää 109,30 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Serbeca 32 mg/12,5 mg tabletti sisältää 231,10 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Serbeca 32 mg/25 mg tabletti sisältää 218,60 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

#### Tabletti.

Serbeca 8 mg/12,5 mg tabletti: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, jonka toisella puolella on jakouurre sekä merkintä CH8.

Serbeca 16 mg/12,5 mg tabletti: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, jonka toisella puolella on jakouurre sekä merkintä CH16.

Serbeca 32 mg/12,5 mg tabletti: valkoinen, soikea, kaksoiskupera, 12 mm x 7 mm, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja toisella puolella merkintä 32/12.

Serbeca 32 mg/25 mg tabletti: valkoinen, soikea, kaksoiskupera, 12 mm x 7 mm, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja toisella puolella merkintä 32/25.

Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Serbeca on tarkoitettu:

- Aikuispotilaiden essentiellin hypertension hoitoon, jos verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksiitiili- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suositteltu Serbeca-annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Erillisten vaikuttavien aineiden (kandesartaanisileksiitiilin ja hydroklooritiatsidin) annostitrausta suositellaan. Monoterapiasta suoraan Serbeca-hoitoon siirtymistä voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kandesartaanisileksiitiilin annostitrausta suositellaan, kun siirrytään pois hydroklooritiatsidimonoterapiasta. Serbeca-valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksiitiili- tai hydroklooritiatsidihoidolla tai Serbeca-valmisteen alhaisimmilla annoksilla (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

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

#### Erityisryhmät

##### *Ikäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

##### *Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia*

Kandesartaanisileksiitiilin annostitrausta suositellaan potilaille, joilla on hypotensioriski, kuten potilaat, joiden nestetilavuus on mahdollisesti pienentynyt (kandesartaanisileksiitiilin 4 mg:n aloitusannosta voidaan harkita näille potilaille).

##### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Loop-diureettien käyttöä suositellaan näille potilaille tiatsidien sijasta. Kandesartaanisileksiitiilin annostitrausta suositellaan ennen Serbeca-valmisteen käyttöä potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta (BSA)). (Kandesartaanisileksiitiilin suositeltu aloitusannos on 4 mg näille potilaille.)

Serbeca-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) (ks. kohta 4.3).

##### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Kandesartaanisileksiitiilin annostitrausta suositellaan ennen Serbeca-valmisteen käyttöä potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (kandesartaanisileksiitiilin suositeltu aloitusannos on 4 mg näille potilaille).

Serbeca-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai

kolestaasi (ks. kohta 4.3).

#### Pediatriset potilaat

Serbeca-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiaille nuorille ja lapsille ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Serbeca-tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

Samanaikaisen hydroklooritiatsidin käytön ja ruokailun ei ole havaittu aiheuttavan kliinisesti merkitseviä 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  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ BSA}$ ).
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi
- Vaikeahoitoinen hypokalemia ja hyperkalsemia.
- Kihti.
- Serbeca-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Munuaisten vajaatoiminta/munuaisensiirto*

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

Serbeca-valmisteen käytöstä potilaille, joille on hiljattain tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

#### *Munuaisvaltimon ahtauma*

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

#### *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 Serbeca-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. Serbeca-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä kokemusta.

#### *Aortta- ja mitraaliläpän stenoosi (obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia)*

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

#### *Primaarinen hyperaldosteronismi*

Verenpainelääkkeet, jotka vaikuttavat estämällä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää, eivät yleensä tehoa potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi. Siksi Serbeca-valmistetta ei suositella tälle potilasryhmälle.

#### *Elektrolyyttitasapainon häiriöt*

Seerumin elektrolyytit tulee määrittää säännöllisesti asianmukaisin aikavälein. Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan luettuna, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hyperkalsemia, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia ja hypokloreeminen alkalosi).

Tiatsididiureetit voivat vähentää virtsan kalsiumineritystä ja aiheuttaa ajoittaista lievää seerumin kalsiumpitoisuuksien kohoamista. Merkittävä hyperkalsemia voi olla merkki piilevästä hyperparatyreoosista. Tiatsidien käyttö tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Hydroklooritiatsidi lisää annoksesta riippuen virtsan kaliumineritystä, 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. Serbeca-valmisteen samanaikainen käyttö ACE:n estäjien, aliskireenin, kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien tai suolan korvikkeiden tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuuksia (esim. hepariininatrium, kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)), voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista. Kaliumpitoisuuksia tulee seurata tarpeen mukaan.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän virtsan magnesiumineritystä, mikä voi aiheuttaa hypomagnesemiaa.

#### *Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset*

Tiatsididiureetin käyttö voi heikentää glukoosin sietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi ilmentyä tiatsidihoidon aikana. Tiatsididiureettihoidon yhteydessä on havaittu kolesterolin ja triglyseridiarvojen kohoamista. Serbeca-valmisteen sisältämällä annoksilla tällainen vaikutus on kuitenkin ollut vähäistä. Tiatsididiureetit lisäävät seerumin virtsahappopitoisuutta ja voivat altistaa kihdille sille alttiilla potilailla.

#### *Valoherkkyys*

Valoherkkyysreaktiotapauksia on raportoitu tiatsididiureettien käytön aikana (ks. kohta 4.8). Jos

valoherkkyysoireita esiintyy, hoidon lopettamista suositellaan. Jos hoidon jatkaminen on välttämätöntä, on suositeltavaa suojata auringolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle alttiina olevat ihoalueet.

#### *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 aikakin 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).

#### *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.

#### *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 verisuonitonisuus ja munuaisten toiminta on tämän järjestelmän aktiivisuudesta erityisen riippuvainen (esim. potilaat, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaissairaus kuten munuaisvaltimon ahtauma). Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen lasku 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.

Systeemisen punahukan pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Muiden verenpainelääkkeiden käyttö voi voimistaa Serbeca-valmisteen antihypertensiivistä vaikutusta.

#### *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-melanoomatyyppinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

#### *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. Oireita ovat näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja oireet ilmenevät tyypillisesti lääkehoidon aloittamista seuraavien tuntien tai viikkojen kuluessa. Hoitamattomana äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkehoidon lopettaminen mahdollisimman nopeasti. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

#### 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, Serbeca -valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Tämä valmisteen apuaineena on käytetty laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

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

Diureettien aiheuttama hypokalemia ja hypomagnesemia altistavat digitaalisglykosidien ja rytmihäiriölääkkeiden mahdollisille kardiotoksisille vaikutuksille. Seerumin kaliumin säännöllistä seurantaa suositellaan, kun Serbeca-valmistetta annetaan tällaisten lääkeaineiden kanssa sekä seuraavien lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa:

- ryhmän Ia rytmihäiriöiden lääkkeit (esimerkiksi kinidiini, hydrokiniidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriöiden lääkkeit (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- jotkut psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut lääkkeet (esim. bepridili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini iv, halofantriini, ketanseriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini iv).

Palautuvaa seerumin litiumpitoisuuksien kohoamista ja toksisuutta on raportoitu litiumin ja angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien tai hydroklooritiatsidin samanaikaisessa käytössä. Samanlaista vaikutusta on raportoitu myös angiotensiini II -reseptorin salpaajilla. Kandesartaanisileksitiilin ja hydroklooritiatsidin käyttöä litiumin kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, seerumin litiumtasoa on seurattava tarkoin.

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) (esim. selektiivisten COX-2:n estäjien, asetyyylisalisyylihapon (> 3 g/vrk) ja ei-selektiivisten NSAID-lääkkeiden) kanssa, verenpainetta laskevan vaikutuksen heikkeneminen on mahdollista.

Kuten ACE:n estäjienkin yhteydessä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikkenemisen ja mahdollisen akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä ja nostaa seerumin kaliumpitoisuuksia erityisesti potilailla, joilla on jo ennestään huonontunut munuaistoiminta. Näiden lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaan riittävästä nesteyttämisestä tulee huolehtia. Lisäksi on syytä harkita munuaistoiminnan seuranta hoidon alkuvaiheessa ja määrääjain hoidon jatkuessa. Tulehduskipulääkkeet heikentävät hydroklooritiatsidin diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

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).

Kolestipoli tai kolestyramiini vähentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

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

Tiatsididiureetit voivat nostaa seerumin kalsiumpitoisuutta kalsiumin erittymisen vähenemisen vuoksi. Jos joudutaan käyttämään kalsiumlisää tai D-vitamiinia, seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja annosta muuttaa tarvittaessa.

Tiatsidit voivat lisätä beeta-salpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergit (esim. atropiini, biperideeni) voivat lisätä tiatsidi-tyyppisten diureettien hyötyosuutta hidastamalla suolen toimintaa ja mahan tyhjenemisnopeutta.

Tiatsidit saattavat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Tiatsidit voivat alentaa sytotoksisten lääkkeiden (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) erittymistä munuaisten kautta ja näin voimistaa niiden myelosuppressiivisiä vaikutuksia.

Ortostaattinen hypotensio voi pahentua käytettäessä samanaikaisesti alkoholia, barbituraatteja tai anesteetteja.

Tiatsididiureetin käyttö voi heikentää glukoosin sietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinia tulee käyttää varoen, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön liittyvä mahdollinen munuaistoiminnan heikkeneminen voi altistaa maitohapposidoosille.

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 siklosporiinihoito voi lisätä hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden vaaraa.

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

#### **4.6 He delmällisyys, 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 salpaajien 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. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.



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

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytysten 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 Serbeca-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Serbeca-valmisteen 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 titsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Serbeca-valmisteen käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos Serbeca-valmistetta käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä joskus Serbeca-hoidon aikana.

## **4.8 Haittavaikutukset**

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

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

Kappaleen 4.8 taulukoissa käytetyt esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Yleinen	Hengitystieinfektio
Veri- ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hyperkalemia, hyponatremia
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus/kiertohuimaus, 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, pruritus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie	Hyvin harvinainen	Heikentynyt munuaisten toiminta mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tälle alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Alla olevassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset, joita esiintyy hydroklooritiatsidimonoterapiassa yleensä 25 mg:n ylittävillä annoksilla.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)	Tuntematon	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri- ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia, neutropenia/agranulosytoosi, trombosytopenia, aplastinen anemia, luuydinsuppressio, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperglykemia, hyperurikemia, elektrolyytitasapainon häiriöt (mukaan lukien hyponatremia ja hypokalemia)
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Unihäiriöt, masennus, levottomuus
Hermosto	Yleinen Harvinainen	Pyörrytys, kiertohuimaus Parestesia
Silmät	Harvinainen Tuntematon	Ohimenevä näön sumeneminen Suonikalvon effuusio, akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Melko harvinainen Harvinainen	Posturaalinen hypotensio nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen Hyvin harvinainen	Hengitysvaikeudet (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema) Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen Harvinainen	Anoreksia, ruokahaluttomuus, mahaärsytys, ripuli, ummetus Haimatulehdus
Maksa ja sappi	Harvinainen	Keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon	Ihottuma, urtikaria, valoherkkyysoireet Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Systeeminen lupus erythematosus, kutaanisen lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Lihasspasmit
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen Harvinainen	Glukosuria Munuaisten vajaatoiminta ja interstitiaalinen nefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Heikotus

	Harvinainen	Kuume
Tutkimukset	Yleinen	Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoaminen
	Harvinainen	Veren ureatyyppi- (BUN) ja seerumin kreatiinipitoisuuden kohoaminen

#### *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyvän 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet*

Farmakologiselta kannalta tärkein kandesartaanisileksiiliyliannostuksen oire on oireinen hypotensio sekä 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, kammioarytmia, sedaatio/tajunnan heikkeneminen ja lihaskrampit.

### *Hoito*

Serbeca-valmisteen yliannosteluun liittyviä erityisohjeita ei ole, mutta alla mainittuja toimenpiteitä suositellaan yliannostelutapauksissa.

Tarvittaessa on harkittava oksennuttamista tai vatsahuuhtelua. Oireenmukainen hoito tulisi aloittaa, jos symptomaattista hypotensiota esiintyy. Elintoimintoja tulisi seurata. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei auta, plasman tilavuutta lisätään infusoimalla isotonista suolaliuosta. Seerumin elektrolyytti- ja happotasapainoa tulee seurata ja se tulee korjata tarvittaessa. Symptomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös antaa, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät ole riittäviä.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat + diureetit, ATC-koodi: C09DA06

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 I (AT<sub>1</sub>) reseptorin välityksellä.

Kandesartaanisileksiili on aihiolääke, joka muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruuansulatuskanavassa aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi. Kandesartaani on AT<sub>1</sub>-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. AT<sub>1</sub>-reseptorien salpaaminen lisää annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoja ja vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Kandesartaanisileksiilin vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), jossa kandesartaanisileksiiliä annettiin 8-16 mg kerran vuorokaudessa (keskimääräinen annos 12 mg) 4 937:lle lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä 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 (kardiovaskulaarikuolleisuuden, ei-fataalin aivohalvauksen ja ei-fataalin sydäninfarktin) esiintymisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kandesartaania saavien ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89; 95 % CI 0,75–1,06; p=0,19).

Hydroklooritiatsidi estää natriumin aktiivista takaisinimeytymistä pääasiassa distaalisisessä 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 minuuttitilavuutta 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 Serbeca-valmiste aikaansaa annoksesta riippuvan ja pitkään kestävän valtimoverenpaineen laskun ilman sydämen syketaajuuden reflektorista kasvua. Vakavaa tai liiallista

ensimmäisen annokseen liittyvää hypotensiota tai hoidon lopettamisen jälkeistä rebound-ilmiötä ei ole todettu esiintyvän. Serbeca-valmisteen kerta-annoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvassa hoidossa verenpainetta laskeva hoitovaste saavutetaan pääosin neljässä viikossa, ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Serbeca-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 kandesartaanisileksiitiili/hydroklooritiatsidi 16 mg/12,5 mg -valmisteen käyttö kerran vuorokaudessa alensi verenpainetta merkitsevästi enemmän ja hallitsi merkitsevästi useampien potilaiden sairautta kuin kerran vuorokaudessa käytetty losartaani/hydroklooritiatsi 50 mg/12,5 mg -yhdistelmä.

Satunnaistetuissa kaksoissokkotutkimuksissa haittavaikutuksia, etenkin yskää, esiintyi vähemmän kandesartaanisileksiitiili-/hydroklooritiatsidihoidon aikana kuin ACE:n estäjä- ja hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoitojen aikana.

Kahdessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, joissa oli mukana 275 ja 1524 satunnaistettua potilasta, kandesartaanisileksiitiili-/hydroklooritiatsidiyhdistelmillä 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 1975 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. Kandesartaanisileksiitiilin/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-/hydroklooritiatsidiyhdistelmän teho on sama iästä ja sukupuolesta riippumatta.

Toistaiseksi ei ole tietoa kandesartaanisileksiitiili-/hydroklooritiatsidiyhdistelmän 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 estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppi 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 Farmakokineetiikka**

Kandesartaanisileksitiilin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö ei vaikuta kliinisesti merkittävästi kummankaan lääkeaineen farmakokineetiikkaan.

### Imeytyminen ja jakautuminen

#### *Kandesartaanisileksiitiili*

Suun kautta otetun annoksen jälkeen kandesartaanisileksiitiili 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 farmakokineetiikassa ei ole havaittu eroja sukupuolten välillä. Ruoan nauttiminen ei vaikuta merkittävästi kandesartaanin AUC-arvoihin. Kandesartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (yli 99-prosenttisesti). Kandesartaanin 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 laskea potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja vaikea turvotus.

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

### Biotransformaatio ja eliminaatio

### *Kandesartaanisileksiitiili*

Kandesartaani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja sapen kautta, ja vain pieni määrä eliminoituu maksametaboliaan 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 kandesartaanisileksiitiiliä otetaan yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa. Kandesartaanin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

Kandesartaanin plasman kokonaispuhdistuma on noin 0,37 ml/min/kg ja munuaispuhdistuma noin 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani eliminoituu munuaisten kautta sekä glomerulaarisuodatuksen että aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Suun kautta otetun <sup>14</sup>C-merkityn kandesartaanisileksiitiiliannoksen jälkeen virtsaan erittyy noin 26 % annoksesta kandesartaanina ja 7 % inaktiivisena metaboliittina ja vastaavasti ulosteeseen noin 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 eliminoituu virtsaan 48 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika (noin 8 tuntia) pysyy muuttumattomana, kun sitä käytetään yhdessä kandesartaanisileksiitiilin kanssa. Hydroklooritiatsidin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

### Erityisryhmien farmakokinetiikka

#### *Kandesartaanisileksiitiili*

Iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiailla) kandesartaanin  $C_{max}$ -arvo on noin 50 % ja AUC-arvo noin 80 % suuremmat kuin nuorilla potilailla. Verenpainetta alentava vaste ja haittavaikutusten esiintyminen ovat kuitenkin yhden Serbeca-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 nousi 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

Yhdistelmähoitolla ei todettu uusia laadullisia toksisia vaikutuksia verrattuna molempien yhdistelmässä käytettyjen aineiden monoterapiaan. Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa kandesartaanin suuret annokset vaikuttivat hiiren, rottien, koirien ja apinoiden munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten tubulusten regeneraatio, dilataatio ja basofilia; kohonnut plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet) voivat olla seurausta verenpaineen alentumisen 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 raskauden loppuvaiheessa. Hydroklooritiatsidin lisääminen ei merkittävästi vaikuttanut rotilla, hiirillä tai kaneilla tehtyjen sikiönkehitystutkimusten tuloksiin (ks. kohta 4.6).

Sekä kandesartaanilla että hydroklooritiatsidilla on genotoksisia vaikutuksia erittäin korkeilla 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.

Kummankaan aineen ei osoitettu olevan karsinogeeninen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Hydroksiipropyyliluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti  
Trietyylisitraatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Tablettipurkki:  
Kesto aika tablettipurkin avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

*Serbeca 8 mg/12,5 mg ja 16 mg/12,5 mg tabletit:*

PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus

Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 ja 100 tablettia.

*Serbeca 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg tabletit:*

PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaus

HDPE-tablettipurkki, jossa on joko lapsiturvallinen kuivausainetta (piioksidigeeliä) sisältävä PP-kierrekorkki tai kuivausainetta (piioksidigeeliä) sisältävä PP-kierrekorkki.

*Pakkauskoot:*

Läpipainopakkaus: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 tablettia

Tablettipurkki: 30, 90, 250 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SanoSwiss UAB

Lvovo 25-701

LT-09320 Vilna

Liettua

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

8 mg/12,5 mg: 28718

16 mg/12,5 mg: 28717

32 mg/12,5 mg: 31065

32 mg/25 mg: 31066

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

8 mg/12,5 mg: 25.11.2011

16 mg/12,5 mg: 25.11.2011

32 mg/12,5 mg: 13.12.2013

32 mg/25 mg: 13.12.2013

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä:

Kaikki vahvuudet: 20.9.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.08.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Serbeca 8 mg/12,5 mg tabletter  
Serbeca 16 mg/12,5 mg tabletter  
Serbeca 32 mg/12,5 mg tabletter  
Serbeca 32 mg/25 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Serbeca 8 mg/12,5 mg tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.  
En Serbeca 16 mg/12,5 mg tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.  
En Serbeca 32 mg/12,5 mg tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.  
En Serbeca 32 mg/25 mg tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil och 25 mg hydroklortiazid.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt:

En Serbeca 8 mg/12,5 mg tablett innehåller 117,30 mg laktosmonohydrat.  
En Serbeca 16 mg/12,5 mg tablett innehåller 109,30 mg laktosmonohydrat.  
En Serbeca 32 mg/12,5 mg tablett innehåller 231,10 mg laktosmonohydrat.  
En Serbeca 32 mg/25 mg tablett innehåller 218,60 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Serbeca 8 mg/12,5 mg tabletter: vita, runda, bikonvexa tabletter, med brytskåra och märkta med CH8 på ena sidan.

Serbeca 16 mg/12,5 mg tabletter: vita, runda, bikonvexa tabletter, med brytskåra och märkta med CH16 på ena sidan.

Serbeca 32 mg/12,5 mg tabletter: vita, ovala, bikonvexa tabletter, 12 mm x 7 mm, med brytskåra på båda sidorna och märkta med 32/12 på ena sidan.

Serbeca 32 mg/25 mg tabletter: vita, ovala, bikonvexa tabletter, 12 mm x 7 mm, med brytskåra på båda sidorna och märkta med 32/25 på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Serbeca är avsett för:

- behandling av essentiell hypertoni hos vuxna patienter, om blodtrycket inte kan sänkas tillräckligt

med endast kandesartancilexetil- eller hydroklortiazidbehandling.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Den rekommenderade dosen av Serbeca är en tablett en gång per dygn.

Dostitrering av de enskilda aktiva substanserna (kandesartancilexetil och hydroklortiazid) rekommenderas. Övergång från monoterapi direkt till Serbeca-behandling kan övervägas om det är kliniskt ändamålsenligt. Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas vid övergång från monoterapi med hydroklortiazid. Serbeca kan användas hos patienter vars blodtryck inte går att sänka tillräckligt med endast kandesartancilexetil- eller hydroklortiazidbehandling eller med de lägsta doserna av Serbeca (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Största delen av den antihypertensiva effekten uppnås vanligtvis inom fyra veckor efter påbörjad 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).

#### *Patienter med njursvikt*

Användning av loopdiuretika i stället för tiazider rekommenderas för dessa patienter. Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas före användning av Serbeca hos patienter med mild eller medelsvår njursvikt (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> av kroppens yta [Body Surface Area, BSA]). (Den rekommenderade startdosen kandesartancilexetil för dessa patienter är 4 mg.)

Användning av Serbeca är kontraindicerat hos patienter med svår njursvikt (kreatininclearance  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) (se avsnitt 4.3).

#### *Patienter med leversvikt*

Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas före användning av Serbeca hos patienter med mild eller medelsvår leversvikt (rekommenderad startdos kandesartancilexetil för dessa patienter är 4 mg).

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

### Pediatrik population

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

## Administreringssätt

Oralt.

Serbeca-tabletter kan tas med eller utan föda.

Biotillgängligheten av kandesartan påverkas inte av föda.

Samtidigt intag av hydroklortiazid med föda har inte iakttagits orsaka kliniskt signifikanta interaktioner.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot sulfonamidderivat. Hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat.
- Andra och tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA).
- Svår leversvikt och/eller kolestas.
- Svårbehandlad hypokalemi och hyperkalcemi.
- Gikt.
- Användning av Serbeca samtidigt med preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerat, om patienten har diabetes mellitus eller njursvikt (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Njursvikt/njurtransplantation*

Användning av loopdiuretika i stället för tiazider rekommenderas för dessa patienter. När Serbeca används hos patienter med försvagad njurfunktion, rekommenderas regelbunden övervakning av kalium-, kreatinin- och urinsyrahaltarna.

Det finns ingen erfarenhet av användning av Serbeca hos patienter som nyligen har 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.

#### *Intravaskulär hypovolemi*

Såsom vid användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan symtomatisk hypotension uppträda hos patienter med minskad intravenös vätskevolym och/eller natriumbrist. Därför rekommenderas inte inledande av Serbeca-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 med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom även små förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan orsaka leverkoma.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Serbeca hos patienter med leversvikt.

#### *Aorta- och mitralstenos (hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati)*

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

#### *Primär hyperaldosteronism*

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

#### *Elektrolytrubbningar*

Regelbunden bestämning av serumelektrolyter bör utföras med lämpliga intervall. Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytrubbningar (hyperkalcemi, hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi och hypokloremisk alkalos).

Tiaziddiuretika kan minska utsöndringen av kalcium i urin och orsaka återkommande och något ökad koncentration av serumkalcium. Signifikant hyperkalcemi kan vara ett tecken på latent hyperparatyreos. Användning av tiazider ska avbrytas innan tester av bisköldkörtelfunktionen utförs.

Hydroklortiazid ökar dosberoende utsöndringen av kalium i urin, vilket kan leda till hypokalemi. Denna effekt av hydroklortiazid förefaller vara mindre påtaglig när hydroklortiazid används i kombination med kandesartancilexetil. Risken för hypokalemi kan vara förhöjd hos patienter med levercirros eller kraftig diures eller otillräckligt oralt intag av elektrolyter, samt hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider eller adrenokortikotropin (ACTH).

Behandling med kandesartancilexetil kan orsaka hyperkalemi, speciellt vid hjärtsvikt och/eller nedsatt njurfunktion. Samtidig användning av Serbeca med ACE-hämmare, aliskiren, kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltsubstitut, eller andra läkemedel som kan höja serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium, cotrimoxazol [trimetoprim/sulfametoxazol]), kan orsaka förhöjd serumkoncentration av kalium. Kaliumhalterna ska kontrolleras enligt behov.

Tiazider har visat sig öka urinutsöndringen av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

#### *Metabola och endokrina effekter*

Behandling med ett tiaziddiuretikum kan försvaga glukostoleransen. En dosjustering av antidiabetika, inklusive insulin, kan vara nödvändig. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling. Höjda kolesterol- och triglyceridnivåer har iakttagits i samband med tiaziddiuretikabehandling. Med de doser som Serbeca innehåller har denna effekt dock varit minimal. Tiaziddiuretika ökar serumkoncentrationen av urinsyra och kan utlösa gikt hos patienter med benägenhet för detta.

#### *Fotosensitivitet*

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats under användning av tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion uppkommer, rekommenderas det att behandlingen avslutas. Om det är nödvändigt att sätta in behandlingen igen, rekommenderas det att de hudområden som exponeras för solljus eller artificiell UVA-bestrålning skyddas.

#### *Graviditet:*

Användning av angiotensin II-receptorblockerare bör 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. Vid konstaterad graviditet ska användningen av angiotensin II-receptorblockerare avslutas omedelbart, och vid behov ska en annan medicinering inledas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### *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 kombinerad 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 övervakas regelbundet och noggrant.

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

#### *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 kärllonus och njurfunktion är speciellt beroende av aktiviteten av detta system (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, såsom njurartärstenos). Liksom med andra blodtryckssänkande medel kan en alltför stor blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller aterosklerotisk cerebrovasculär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke. Hydroklortiazid kan orsaka överkänslighetsreaktioner oberoende av om patienten tidigare har haft allergier eller bronkial astma. Dessa reaktioner är dock sannolikare hos patienter med en sådan anamnes. Försämring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika.

Användning av andra blodtryckssänkande medel kan förstärka den antihypertensiva effekten av Serbeca.

#### *Icke-melanom hudcancer*

I två epidemiologiska studier som baserar sig på Danmarks nationella cancerregister har det konstaterats att exponering för en ökande kumulativ hydroklortiaziddos ökar risken för icke-melanom hudcancer [basalcellscancer och skivepitelcancer]. Fotosensibiliserande effekter av hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för utvecklingen av icke-melanom hudcancer.

Patienter som använder hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer, och de ska uppmanas att regelbundet granska sin hud 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 vid 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 kan också behöva övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.8).

#### *Choroidal effusion, akut närsynthet och sekundärt trångvinkelglaukom*

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion och relaterad synfältsdefekt, övergående närsynthet och akut trångvinkelglaukom. Symtomen



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. Den primära behandlingen är att avsluta användningen av läkemedlet så fort som möjligt. Brådskande medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om ögontrycket inte fås under kontroll. Tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin kan vara en riskfaktor för utvecklingen av trångvinkelglaukom.

#### 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 Serbeca sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Detta läkemedel innehåller laktos som hjälpämne. 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. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid och nifedipin. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner identifierades i dessa studier.

Den kaliumminskande effekten av hydroklortiazid kan förstärkas av andra läkemedel som ökar kaliumutsöndringen och orsakar hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, bensylpenicillinnatrium, salicylsyradderivat, steroider, adrenokortikotropiner).

Samtidig användning av Serbeca med kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltsubstitut eller med andra läkemedel som kan höja serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium, cotrimoxazol [trimetoprim/sulfametoxazol]) kan leda till ökade halter av serumkalium. Kaliumhalten ska övervakas enligt behov (se avsnitt 4.4).

Diuretikainducerad hypokalemi och hypomagnesemi predisponerar patienterna för de potentiella kardiotoxiska effekterna av digitalisglykosider och antiarytmika. Regelbunden kontroll av kaliumhalten i serum rekommenderas när Serbeca administreras med sådana läkemedel samt med följande läkemedel som kan orsaka torsades de pointes:

- klass Ia antiarytmika, (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga läkemedel (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 rapporterats ge reversibla höjningar av serumkoncentrationen och toxiciteten av litium. En liknande effekt har också rapporterats med angiotensin II-receptorblockerare. Användning av kandesartancilexetil och hydroklortiazid tillsammans med litium rekommenderas inte. Om samtidig användning är nödvändig,

ska serumkoncentrationen av litium övervakas noga.

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

Liksom med ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-receptorblockerare och NSAID-läkemedel höja risken för försvagad njurfunktion och eventuell akut njursvikt samt öka serumkoncentrationer av kalium, särskilt hos patienter vars njurfunktion redan från tidigare är försvagad. Läkemedelskombinationen ska användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienterna måste vara tillräckligt hydrerade, och övervakning av njurfunktionen ska övervägas vid inledande av kombinationsbehandlingen samt regelbundet vid fortsatt behandling. NSAID-läkemedel försvagar den diuretiska, natriuretiska och blodtryckssänkande effekten av hydroklortiazid.

I kliniska studier har det konstaterats 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).

Kolestipol eller kolestyramin minskar absorptionen av hydroklortiazid.

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

Tiaziddiuretika kan öka serumkoncentrationen av kalcium genom minskad kalciumutsöndring. Om kalciumsupplement eller D-vitamin måste ordinerats, ska serumkoncentrationen av kalcium övervakas och dosen justeras vid behov.

Tiazider kan förstärka den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid.

Antikolinerga medel (t.ex. atropin, biperiden) kan öka biotillgängligheten av diuretika av tiazidtyp genom att minska tarmmotiliteten och magsäckens tömningshastighet.

Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosfamid, metotrexat) och därmed förstärka deras myelosuppressiva effekter.

Ortostatisk hypotension kan förvärras vid samtidig användning av alkohol, barbiturater eller anestetika.

Användning av tiaziddiuretika kan försvaga glukostoleransen. En dosjustering av antidiabetika, inklusive insulin, kan vara nödvändig. Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för mjölksyraacidosis utlöst av möjlig funktionell njursvikt kopplad till hydroklortiazid.

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

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

Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

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

## 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 studier 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 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, om inte användning av angiotensin II-receptorblockerare anses vara nödvändig. Vid konstaterad graviditet 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 det nyfödda barnet (njursvikt, hypotension och hyperkalemi kan uppträda) (se avsnitt 5.3).

Om fostret har blivit utsatt för angiotensin II-receptorblockerare under den andra och den tredje graviditetstrimestern rekommenderas ultraljudsundersökning av fostrets njurfunktion och 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 under den första graviditetstrimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. På grund av den farmakologiska effekten av hydroklortiazid kan det vid användandet under den andra och den tredje graviditetstrimestern försvaga den fetoplacental blodcirkulationen och orsaka biverkningar hos fostret och det nyfödda barnet, såsom ikterus, elektrolytrubbningar eller trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas för att behandla svullnader, förhöjt blodtryck eller havandeskapsförgiftning som uppkommit under graviditeten, på grund av risken för minskad plasmavolym och försvagad placentagenomblödning 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 Serbeca 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 bröstmjolk i små mängder. Höga tiaziddoser orsakar stark diures och kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Serbeca under amning rekommenderas inte. Om Serbeca används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt.

## **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 dock beaktas att det ibland kan förekomma yrsel eller trötthet under Serbeca-behandling.

## **4.8 Biverkningar**

I kontrollerade kliniska studier 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 %).

I kliniska studier med kandesartancilexetil/hydroklortiazid var biverkningarna begränsade till dem som tidigare rapporterats i samband med användning av kandesartancilexetil och/eller 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 patienter med hypertoni definierades biverkningarna av kandesartancilexetil som biverkningar vars prevalens var minst 1 % större än prevalensen av biverkningar som rapporterats med placebo.

Frekvenserna som används i tabellerna i avsnitt 4.8 har klassificerats enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
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	Mycket	Hosta

och mediastinum	sällsynta	
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, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Ryggsmärter, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Försvagad njurfunktion, inklusive njursvikt hos patienter med benägenhet för detta (se avsnitt 4.4)

I tabellen nedan presenteras biverkningar som förekommer vid monoterapi med hydroklortiazid, vanligtvis med doser på 25 mg eller högre.

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, benmärgsdepression, hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperglykemi, hyperurikemi, elektrolytrubbningar (inklusive hyponatremi och hypokalemi)
Psykiska störningar	Sällsynta	Sömnstörningar, depression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Svindel, yrsel
	Sällsynta	Parestesi
Ögon	Sällsynta	Övergående dimsyn
	Ingen känd frekvens	Koroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	Sällsynta	Arytmier
Blodkärl	Mindre vanliga	Postural hypotension
	Sällsynta	Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Andningssvårigheter (inklusive pneumonit och lungödem)
	Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (ARDS, se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Anorexi, aptitlöshet, magirritation, diarré, förstoppning
	Sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	Sällsynta	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk ikterus)

Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga Sällsynta  Ingen känd frekvens	Hudutslag, urtikaria, fotosensitivitetsreaktioner Toxisk epidermal nekrolys  Systemisk lupus erythematosus, kutan lupus erythematosus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Muskelspasmer
Njurar och urinvägar	Vanliga Sällsynta	Glukosuri Njursvikt och interstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga  Sällsynta	Asteni  Feber
Undersökningar	Vanliga Sällsynta	Förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden Förhöjd koncentration av blodurea (BUN) och kreatininhalt i serum

#### *Beskrivning av utvalda biverkningar*

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga data från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband iakttagits mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer (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](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 Fimea

## **4.9 Överdoser**

### *Symtom*

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

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

### *Behandling*

Det finns inga särskilda anvisningar för överdosering av Serbeca, men följande åtgärder föreslås emellertid vid överdosering.

Vid behov ska inducerad kräkning eller magsköljning övervägas. Symtomatisk behandling ska inledas om symtomatisk hypotension uppträder. Vitala funktioner ska övervakas. Patienten placeras på rygg med

benen i högläge. Om detta inte hjälper, utökas plasmavolymen genom infusion av isoton koksaltlösning. Serumelektrolyter och syrabasbalans ska kontrolleras och vid behov korrigeras. Sympatomimetika kan också administreras om de ovannämnda åtgärderna inte är tillräckliga.

Kandesartan kan inte elimineras från kroppen genom hemodialys. Det är inte känt i vilken utsträckning hydroklortiazid elimineras genom hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: angiotensin II-antagonister och diuretika, ATC-kod: C09DA06

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 patogenesen bakom organhypertrofi och målorganskada. 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-receptorn (AT<sub>1</sub>).

Kandesartancilexetil är en prodrug som omvandlas till det aktiva läkemedlet, kandesartan, genom esterhydrolys under absorptionen från magtarmkanalen. Kandesartan är en AT<sub>1</sub>-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 enzysystem 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 på metabolismen av andra substanser, 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 binder inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är kända att vara viktiga för den kardiovaskulära regleringen. Den antagonistiska effekten på AT<sub>1</sub>-receptorer leder till dosrelaterade höjningar av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och angiotensin II och en sänkning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

Effekterna av kandesartancilexetil på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet utvärderades i en randomiserad klinisk studie (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), där 8–16 mg kandesartancilexetil gavs 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. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i det primära effektmåttet, dvs. betydande kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär mortalitet, 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

plasmavolymer och mängden extracellulärvätska och sänker hjärtminutvolymen och blodtrycket. Vid långtidsbehandling främjas blodtryckssänkningen av det försvagade perifera motståndet.

Omfattande kliniska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid minskar risken för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Kandesartan och hydroklortiazid höjer varandras antihypertensiva effekt.

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

I dubbelblinda randomiserade studier var incidensen av biverkningar, speciellt hosta, lägre vid behandling med kandesartancilexetil/hydroklortiazid än vid behandling med kombinationer av ACE-hämmare och hydroklortiazid.

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 signifikant effektivare än motsvarande läkemedel enskilt.

I en randomiserad, dubbelblind klinisk parallellgruppsstudie omfattande 1 975 randomiserade patienter, som inte kunde kontrolleras optimalt med 32 mg kandesartancilexetil en gång dagligen, 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 signifikant 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 kombinationen kandesartancilexetil/hydroklortiazid är densamma oberoende av ålder och kön.

För närvarande finns ingen information om användningen av kombinationen kandesartancilexetil/hydroklortiazid hos patienter med njursjukdom/nefropati, försvagad vänsterkammarmfunktion/hjärtsvikt eller ett följdtillstånd 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. Därtill 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 mortalitet, men risken för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotension iaktogs öka jämfört med monoterapi. Dessa resultat är även relevanta 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 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 placebogruppen, och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotension och njursvikt) rapporterades oftare i aliskirengruppen än i placebogruppen.

### Icke-melanom hudcancer

Enligt data från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer. En studie omfattade en population med 71 533 fall av basalcellscancer och 8 629 fall av skivepitelcancer, och de matchades till kontrollpopulationer med 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 basalcellscancer och 3,98 (95-procentigt konfidensintervall: 3,68–4,31) vid skivepitelcancer. En tydlig kumulativ dos-responsrelation konstaterades vid både basalcellscancer och skivepitelcancer. En annan studie visade att det kan finnas en koppling mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponering för hydroklortiazid: 633 läppcancerfall matchades till kontrollpopulationer med 63 067 patienter med hjälp av en riskbaserad 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 (~25 000 mg) och till 7,7 (5,7–10,5) med den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Samtidig användning av kandesartancilexetil och hydroklortiazid har ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken av någotdera läkemedlet.

### Absorption och distribution

#### *Kandesartancilexetil*

Efter en oralt administrerad dos omvandlas kandesartancilexetil till aktivt kandesartan. Den absoluta biotillgängligheten av en oral lösning av kandesartan är ca 40 %. Den relativa biotillgängligheten av tablettformen jämfört med en likadan oral lösning är ca 34 %, med mycket liten variabilitet. Den genomsnittliga maximala serumkoncentrationen ( $C_{\max}$ ) uppnås inom 3–4 timmar efter tablettintaget. Inom det terapeutiska dosintervallet 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 i hög grad till plasmaproteiner (mer än 99 %). Distributionsvolymen av kandesartan är 0,1 l/kg.

#### *Hydroklortiazid*

Hydroklortiazid absorberas snabbt från magtarmkanalen med en absolut biotillgänglighet på cirka 70 %. Samtidigt intag av föda ökar absorptionen med cirka 15 %. Biotillgängligheten kan minska hos patienter med hjärtsvikt och svår svullnad.

Ca 60 % av hydroklortiazid binds till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är ca 0,8 l/kg.

### Biotransformation 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 *in vivo* med preparat som metaboliseras genom cytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Den terminala halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för kandesartan är ca 9 timmar. Ingen ackumulering sker vid upprepad dosering. Halveringstiden för kandesartan (cirka 9 timmar) förblir oförändrad när kandesartancilexetil tas i kombination med hydroklortiazid. Ackumulering av kandesartan sker inte i större utsträckning vid kombinationsbehandling än vid monoterapi efter upprepade doser.

Total clearance av kandesartan från plasma är ca 0,37 ml/min/kg och njurclearance är ca 0,19 ml/min/kg. Den renala eliminationen av kandesartan sker både genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Efter en oralt intagen  $^{14}\text{C}$ -märkt kandesartancilexetildos utsöndras ca 26 % av dosen i urinen som kandesartan och 7 % som inaktiv metabolit, medan cirka 56 % av dosen utsöndras i avföringen som kandesartan och 10 % som inaktiv metabolit.

#### *Hydroklortiazid*

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

### Farmakokinetik för speciella 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 dock likadana hos yngre och äldre patienter efter en dos Serbeca (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 med normal njurfunktion. Hos patienter med svår njursvikt var motsvarande förändringar ca 50 % och 110 %. Den terminala halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för kandesartan nästan fördubblades hos patienter med svår njursvikt. Farmakokinetiken hos patienter i hemodialysbehandling var densamma som hos patienter med svår njursvikt.

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

### *Hydroklortiazid*

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga nya, kvalitativa toxiska effekter konstaterades vid kombinationsbehandling jämfört med monoterapi med båda läkemedlen som ingår i kombinationen. I prekliniska säkerhetsstudier påverkade höga doser av kandesartan njurarna och erytrocytvärdena hos möss, råttor, hundar och apor. Kandesartan sänkte erytrocytvärdena i blodet (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Effekterna på njurarna som orsakades av kandesartan (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 inducerade också hyperplasi/hypertrofi på juxtaglomerulära celler. Förändringarna bedömdes vara orsakade av de farmakologiska egenskaperna av kandesartan och ansågs ha liten klinisk betydelse.

Fostertoxicitet har iakttagits i samband med användning av kandesartan under sen graviditet. 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 mycket 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 någotdera ämnet skulle vara karcinogent.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Hydroxipropylcellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat  
Trietylcitrat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Tablettburk:

Hållbarhet efter att burken har öppnats: 6 månader.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*Serbeca 8 mg/12,5 mg och 16 mg/12,5 mg tabletter:*

PVC-PVDC/Al-blisterförpackning

Förpackningsstorlekar: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 och 100 tabletter.

*Serbeca 32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg tabletter:*

PVC/PVDC/Al-blisterförpackning

HDPE-tablettburk med antingen barnsäkert PP-skruvlock som innehåller torkmedel (kiselgel) eller PP-skruvlock som innehåller torkmedel (kiseloxidgel).

*Förpackningsstorlekar:*

Blisterförpackning: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 tabletter

Tablettburk: 30, 90, 250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

SanoSwiss UAB  
Lvovo 25-701  
LT-09320 Vilnius  
Litauen

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

8 mg/12,5 mg: 28718

16 mg/12,5 mg: 28717

32 mg/12,5 mg: 31065

32 mg/25 mg: 31066

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

8 mg/12,5 mg: 25.11.2011

16 mg/12,5 mg: 25.11.2011

32 mg/12,5 mg: 13.12.2013

32 mg/25 mg: 13.12.2013

Datum för den senaste förnyelsen:  
Alla styrkor: 20.9.2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

04.08.2022