

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 8 mg/12,5 mg tabletit
Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 16 mg/12,5 mg tabletit
Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/12,5 mg tabletit
Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/25 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 8 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksiitiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 69,72 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 16 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksiitiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 61,2 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksiitiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 112,1 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/25 mg -tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksiitiiliä ja 25 mg hydroklooritiatsidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 98,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 8 mg/12,5 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, 9,5 mm x 4,5 mm, viistoreunainen päällystämätön tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 16 mg/12,5 mg: Persikanvärinen tai vaaleanoranssi, soikea, kaksoiskupera, 9,5 mm x 4,5 mm, viistoreunainen päällystämätön tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/12,5 mg: Vaaleankeltainen tai keltainen, soikea, kaksoiskupera, 11,0 mm x 6,5 mm, viistoreunainen päällystämätön tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/25 mg: Persikanvärinen tai vaaleanoranssi, soikea, kaksoiskupera, 11,0 mm x 6,5 mm, viistoreunainen päällystämätön tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre.

Tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -lääkevalmiste on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelu Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa. Erillisten vaikuttavien aineiden (kandesartaanisileksiitiilin ja hydroklooritiatsidin) annostitrausta suositellaan. Monoterapiasta suoraan Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoitoon siirtymistä voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kandesartaanisileksiitiilin annostitrausta suositellaan, kun siirrytään pois hydroklooritiatsidimonoterapiasta. Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksiitiili- tai hydroklooritiatsidihoidolla tai Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen pienimmillä annoksilla.

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

Erytisryhmät

Iäkkäät 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

Annostitrausta suositellaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min/1,73 m² BSA). Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kandesartaanisileksiitiilin annostitrausta suositellaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea krooninen maksasairaus.

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

Pediatriset potilaat

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen. Samanaikaisen hydroklooritiatsidin käytön ja ruokailun ei ole havaittu aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamidijohdannaisille lääkeaineille. Hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdannainen lääkeaine.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m² BSA).

Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi.

Vaikeahoitoinen hypokalemia ja hyperkalsemia.

Kihti.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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.

Munuaisten vajaatoiminta

Kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävien lääkeaineiden kohdalla, munuaistoiminnan muutoksia voi olla odotettavissa potilaille, jotka ovat alttiita näille vaikutuksille ja saavat Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoitoa (ks. kohta 4.3).

Munuaisensiirto

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteiden käytöstä potilaille, joille on hiljattain tehty munuaisensiirto, on vain vähän kliinistä näyttöä.

Munuaisvaltimon ahtauma

Lääkeaineet, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään, myös angiotensiini II -reseptorin salpaajat, voivat nostaa veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on 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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -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. Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä kokemusta.

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

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

Primaarinen hyperaldosteronismi

Verenpainelääkkeet, jotka vaikuttavat estämällä reniini-angiotensiinijärjestelmää, eivät yleensä tehoa potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi. Siksi Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

Elektrolyyttitasapainon häiriö

Seerumin elektrolyytit tulee määrittää säännöllisesti asianmukaisin aikavälein.

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

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

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

Hydroklooritiatsidi lisää annoksesta riippuen kaliumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypokalemiaan. Tämä hydroklooritiatsidin vaikutus näyttää olevan vähäisempää silloin, kun hydroklooritiatsidia käytetään yhdessä kandesartaanisileksitiilin kanssa. Hypokalemiariski voi olla lisääntynyt potilailla, joilla on maksakirroosi tai runsas diureesi tai joiden elektrolyyttien saanti suun kautta on riittämätöntä, sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla tai adrenokortikotropiinilla (ACTH).

Kandesartaanisileksitiilihoito voi aiheuttaa hyperkalemiaa erityisesti, jos potilaalla on sydämen ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen samanaikainen käyttö ACE:n estäjien, aliskireenin, kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien tai suolan korvikkeiden tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuuksia (esim. hepariininatrium, kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)), voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista. Kaliumpitoisuuksia tulee seurata tarpeen mukaan. Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi aiheuttaa hypomagnesemiaa.

Metaboliset ja endoriiniset vaikutukset

Tiatsididiureettien käyttö voi heikentää glukoosin sietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus saattaa puhjeta tiatsidihoidon aikana

ilmeiseksi diabetekseksi. Tiatsididiureettihoidon yhteydessä on havaittu kolesterolin ja triglyseridipitoisuuksien suurenemista. Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen sisältämällä annoksella tällainen vaikutus on kuitenkin ollut vähäistä. Tiatsididiureetit lisäävät seerumin virtsahappopitoisuutta ja voivat altistaa kydille sille alttiilla potilailla.

Valoyliherkkyys

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

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 ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

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 kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaissairaus, kuten munuaisvaltimon ahtauma). Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydäntautia tai ateroskleroottista aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

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

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

Muiden verenpainelääkkeiden käyttö voi voimistaa Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen antihypertensiivistä vaikutusta.

Tämä lääkevalmiste sisältää apuaineena laktoosia

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

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

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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien tai suolan korvikkeiden tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat suurentaa 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 mahdollisille digitalisglykosidien ja rytmihäiriölääkkeiden kardiotoxisille vaikutuksille. Seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seuranta suositellaan, kun Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta annetaan tällaisten lääkeaineiden kanssa sekä seuraavien lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa:

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

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

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

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

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

Kolestipoli ja kolestyramiini vähentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

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

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

Tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

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

Tiatsidit saattavat lisätä amantadiinin haittavaikutusten riskiä.

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

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

Tiatsididiureetin käyttö voi heikentää glukoosin sietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinia on käytettävä varoen, koska hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen munuaistoiminnan heikkeneminen voi altistaa 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 hoito siklosporiinilla voi lisätä hyperurikemian ja kihdille tyypillisten komplikaatioiden riskiä.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

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

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

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

Jos sikiö on raskauden toisen tai 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. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

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, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

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

Imetys

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

Koska ei ole olemassa tietoa Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 tiatsidiannokset aiheuttavat voimakasta diureesia ja voivat estää maidoneritystä. Sen vuoksi Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä joskus Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Kohdan 4.8 taulukoissa käytetyt esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), 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 esiintyvyyden arviointiin).

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

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

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Haittavaikutus |
|--|-------------|---|
| Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä epäspesifit kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | Tuntematon | Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä) |
| Veri ja imukudos | Harvinainen | Leukopenia, neutropenia/agranulosytoosi, |

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Haittavaikutus |
|---|-------------------|---|
| | | trombosytopenia, aplastinen anemia, luuydinloma, hemolyyttinen anemia |
| Immuunijärjestelmä | Harvinainen | Anafylaktiset reaktiot |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Yleinen | Hyperglykemia, hyperurikemia, elektrolyyttitasapainon häiriöt (hyponatremia ja hypokalemia mukaan lukien) |
| Psyykkiset häiriöt | Harvinainen | Unihäiriöt, masennus, levottomuus |
| Hermosto | Yleinen | Pyöritys, huimaus |
| | Harvinainen | Parestesiat |
| Silmät | Harvinainen | Ohimenevä näön sumeneminen |
| | Tuntematon | Äkillinen likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma |
| Sydän | Harvinainen | Sydämen rytmihäiriöt |
| Verisuonisto | Melko harvinainen | Ortostaattinen hypotensio |
| | Harvinainen | Nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti) |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Harvinainen | Hengitysvaikeudet (pneumoniitti ja keuhkoedeema mukaan lukien) |
| Ruoansulatuselimistö | Melko harvinainen | Anoreksia, ruokahaluttomuus, mahaärsytys, ripuli, ummetus |
| | Harvinainen | Pankreatiitti |
| Maksa ja sappi | Harvinainen | Keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti) |
| Iho ja ihonalainen kudos | Melko harvinainen | Ihottuma, urtikaria, valoherkkyysreaktiot |
| | Harvinainen | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi |
| | Tuntematon | Systeeminen lupus erythematosus, kutaaninen lupus erythematosus |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Harvinainen | Lihasspasmit |
| Munuaiset ja virtsatiet | Yleinen | Glukosuria |
| | Harvinainen | Munuaisten vajaatoiminta ja interstitiaalinen nefriitti |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen | Heikkous |
| | Harvinainen | Kuume |
| Tutkimukset | Yleinen | Kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden kohoaminen |
| | Harvinainen | Veren ureatyppi- (BUN) ja seerumin kreatiinipitoisuuden kohoaminen |

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

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

Hoito

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen yliannostukseen liittyviä erityisohjeita ei ole, mutta seuraavia toimenpiteitä suositellaan yliannostustapauksissa.

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan ja veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyypin 1 (AT1) -reseptorin välityksellä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Kandesartaanisileksitiilin vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), jossa kandesartaanisileksitiiliä annettiin 8–16 mg kerran vuorokaudessa (keskimääräinen annos 12 mg) 4937:lle lievää tai keskivaiketta verenpainetautiin sairastavalle vanhuspotilaalle (ikä 70–89 vuotta; yli 80-vuotiaiden osuus 21 %). Potilaita seurattiin keskimäärin 3,7 vuotta. Potilaat saivat kandesartaania tai lumelääkettä, ja tarvittaessa lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Ensisijaisessa päätapahtumassa eli merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (kardiovaskulaarikuolleisuus, ei-fataali aivohalvaus ja ei-fataali sydäninfarkti) esiintymisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kandesartaania saavien ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmiste saa aikaan annoksesta riippuvaisen ja pitkään kestävänsä valtimoverenpaineen laskun ilman sydämen syketaajuuden reflektorista kasvua. Vakavaa tai liiallista ensimmäiseen annokseen liittyvää hypotensiota tai hoidon lopettamisen jälkeistä rebound-ilmiötä ei ole todettu esiintyvän. Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen kerta-annoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvassa hoidossa verenpainetta alentava hoitovaste saavutetaan pääosin neljässä viikossa, ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteella saadaan kerran vuorokaudessa käytettynä tehokas ja tasainen verenpaineen lasku 24 tunnin ajaksi, ja annosten välillä todetun suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa

kandesartaani/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä 16 mg/12,5 mg kerran vuorokaudessa alensi verenpainetta merkittävästi enemmän ja potilaat saavuttivat useammin verenpaineen hoitotavoitteen kuin kerran vuorokaudessa käytetty losartaani/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä 50 mg/12,5 mg.

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

Kahdessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, joissa oli mukana 275 ja 1524 satunnaistettua potilasta, kandesartaanisileksiitiili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmillä 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg saavutettiin 22/15 mmHg:n ja 21/14 mmHg:n verenpaineen laskut. Nämä yhdistelmät olivat merkittävästi tehokkaampia kuin vastaavat lääkeaineet yksinään käytettynä.

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, johon satunnaistettiin 1975 potilasta, joiden hoitotasapaino ei ollut optimaalinen kerran vuorokaudessa käytetyllä kandesartaanisileksiitiilillä 32 mg:n annoksella, hydroklooritiatsidin 12,5 mg:n tai 25 mg:n lisääminen hoitoon auttoi alentamaan verenpainetta lisää. Kandesartaanisileksiitiili/hydroklooritiatsidin 32 mg:n/25 mg:n yhdistelmä oli merkittävästi tehokkaampi kuin 32 mg:n/12,5 mg:n yhdistelmä, ja keskimääräinen verenpaineen lasku oli 16/10 mmHg ensin mainitulla yhdistelmällä ja 13/9 mmHg jälkimmäisellä yhdistelmällä.

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

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

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisin 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 tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen ja jakautuminen

Kandesartaanisileksiili

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

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

Hydroklooritiatsidi

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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaanisileksiili

Kandesartaani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja sapen kautta, ja vain pieni määrä eliminoituu maksametabolian kautta (CYP2C9). Käytettävissä olevien yhteisvaikutustutkimusten mukaan kandesartaanilla ei ole vaikutusta CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymeihin. *In vitro* -tutkimusten perusteella yhteisvaikutuksia sellaisten valmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat sytokromi P450 - isoentsyymien CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 välityksellä ei ole odotettavissa *in vivo*. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 9 tuntia. Kertymistä ei tapahdu toistuvassa annostelussa. Kandesartaanin puoliintumisaika (noin 9 tuntia) pysyy muuttumattomana, kun kandesartaanisileksiiliä otetaan yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa.

Kandesartaanin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

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

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu, ja se erittyy lähes muuttumattomana lääkkeenä glomerulaarisuodatuksen ja aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Hydroklooritiatsidin terminaalinen puoliintumisaika $t_{1/2}$ on noin 8 tuntia. Noin 70 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu virtsaan 48 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika (noin 8 tuntia) pysyy muuttumattomana, kun sitä käytetään yhdessä kandesartaanisileksiitin 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 % suurempi kuin nuorilla potilailla. Verenpainetta alentava vaste ja haittavaikutusten esiintyminen ovat kuitenkin yhden Candesartran/Hydrochlorothiazide Orion -annoksen jälkeen samanlaisia nuorilla ja iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.2).

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

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

Hydroklooritiatsidi

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista ja niillä oletetaan olevan vähäinen kliininen merkitys.

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

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

Kummankaan aineen ei osoitettu olevan karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Kalsiumstearaatti
Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)
Dinatriumedetaatti
Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 8 mg/12,5 mg ja 16 mg/12,5 mg -tableteissa lisäksi:
Hypromelloosi 2910 (E 464)

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 16 mg/12,5 mg, 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg -tableteissa lisäksi:
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 16 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg -tableteissa lisäksi:
Punainen rautaoksidi (E 172)

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg -tableteissa lisäksi:
Karboksimetyyliselluloosakalsium
Etyyliselluloosa (STD 45 cps premium)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 8 mg/12,5 mg ja 16 mg/12,5 mg -tabletit: Säilytä alle 30 °C.
Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg -tabletit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al-Al -läpipainopakkaus tai läpinäkyvä PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaus

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 8 mg/12,5 mg ja 16 mg/12,5 mg -tabletteja on saatavana 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ja 100 tabletin pakkauksina.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg -tabletteja on saatavana 28 ja 98 tabletin pakkauksina.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

28870 (8 mg/12,5 mg), 28871 (16 mg/12,5 mg)
31695 (32 mg/12,5 mg), 31696 (32 mg/25 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
8 mg/12,5 mg ja 16 mg/12,5 mg: 18.10.2011
32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg: 13.10.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:
8 mg/12,5 mg ja 16 mg/12,5 mg: 9.5.2017
32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg: 9.5.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 8 mg/12,5 mg tabletter
Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 16 mg/12,5 mg tabletter
Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/12,5 mg tabletter
Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 8 mg/12,5 mg tabletter:
En tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 69,72 mg laktosmonohydrat.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 16 mg/12,5 mg tabletter:
En tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 61,2 mg laktosmonohydrat.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/12,5 mg tabletter:
En tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 112,1 mg laktosmonohydrat.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/25 mg tabletter:
En tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil och 25 mg hydroklortiazid.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 98,8 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 8 mg/12,5 mg: Vit till benvit, oval, bikonvex, 9,5 x 4,5 mm, odramerad tablett med fasade kanter och brytskåra på båda sidor.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 16 mg/12,5 mg: Persikofärgad till ljus orange, oval, bikonvex, 9,5 x 4,5 mm, odramerad tablett med fasade kanter och brytskåra på båda sidor.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/12,5 mg: Ljust guldfärgad till gul, oval, bikonvex, 11,0 x 6,5 mm, odramerad tablett med fasade kanter och brytskåra på båda sidor.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/25 mg: Persikofärgad till ljusorange, oval, bikonvex, 11,0 x 6,5 mm, odramerad tablett med fasade kanter och brytskåra på båda sidor.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion är avsett för:

- behandling av essentiell hypertoni hos vuxna patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll vid monoterapi med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion är en tablett en gång dagligen. Dostitrering med de enskilda komponenterna (kandesartancilexetil och hydroklortiazid) rekommenderas. Då det är kliniskt lämpligt kan en direkt övergång från monoterapi till Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion övervägas. Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas vid byte från monoterapi med hydroklortiazid. Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion kan administreras till patienter vars blodtryck inte kontrolleras optimalt med monoterapi med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid eller Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion i lägre doser.

Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås vanligtvis inom 4 veckor efter påbörjad behandling.

Speciella patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs till äldre patienter.

Patienter med intravaskulär volymförlust

Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas till patienter med risk för hypotension, såsom patienter med möjlig volymförlust (en initialdos av kandesartancilexetil på 4 mg kan övervägas till dessa patienter).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min/1,73 m² BSA) rekommenderas dostitrering. Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas till patienter med lätt till måttlig kronisk leversjukdom. Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion för barn från födseln upp till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion kan tas med eller utan föda.

Biotillgängligheten för kandesartan påverkas inte av föda.

Det finns ingen kliniskt signifikant interaktion mellan hydroklortiazid och föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra sulfonamider. Hydroklortiazid är en sulfonamid.

Graviditet i andra eller tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² BSA).

Svårt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas.

Refraktär hypokalemi och hyperkalcemi.

Gikt.

Samtidig användning av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Nedsatt njurfunktion

Liksom för andra läkemedel som inhiberar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos känsliga patienter som behandlas med Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion (se avsnitt 4.3).

Njurtransplantation

Det finns begränsad erfarenhet av administrering av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion till patienter som genomgått njurtransplantation.

Njurartärstenos

Läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, inklusive angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA), kan höja urea i blodet och serumkreatinin hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos hos patienter med en kvarvarande njure.

Intravaskulär volymförlust

Hos patienter med intravaskulär volym- och/eller natriumförlust kan symtomgivande hypotension uppkomma, såsom är beskrivet för andra substanser som verkar via renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion förrän detta tillstånd har korrigerats.

Anestesi och kirurgi

Hypotension kan uppkomma under anestesi och kirurgi på patienter som behandlas med AIIRA, på grund av blockad av renin-angiotensinsystemet. I mycket sällsynta fall kan blodtrycksfallet vara så uttalat att det kan motivera användning av intravenösa vätskor och/eller vasopressorer.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom även mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion till patienter med nedsatt leverfunktion.

Aorta- och mitralisklaffstenos (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Liksom med andra kärldilaterare ska särskild försiktighet iakttas vid behandling av patienter med hemodynamiskt relevant aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva medel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion till denna population.

Elektrolytrubbningar

Regelbunden bestämning av serumelektrolyter bör utföras med lämpliga intervall.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytrubbning (hyperkalcemi, hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi och hypokloremisk alkalos).

Tiaziddiuretika kan minska utsöndringen av kalcium via urinen och orsaka återkommande och något ökad koncentration av serumkalcium.

Markant hyperkalcemi kan vara tecken på dold hyperparatyreoidism. Tiazider ska sättas ut innan man utför tester av bisköldkörtelfunktionen.

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

Behandling med kandesartancilexetil kan orsaka hyperkalemi, speciellt vid hjärtsvikt och/eller nedsatt njurfunktion. Samtidig användning av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion och ACE-hämmare, aliskiren, kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltsubstitut eller andra läkemedel som höjer serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium och kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till höjningar av serumkalium. Kalium ska monitoreras vid behov.

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

Metabola och endokrina effekter

Behandling med ett tiaziddiuretikum kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika, inklusive insulin, kan vara nödvändig. Latent diabetes mellitus kan bli manifest vid behandling med tiazider. Höjda kolesterol- och triglyceridnivåer har associerats med behandling med tiaziddiuretika. Med de doser som Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion innehåller har endast minimala effekter observerats. Tiaziddiuretika höjer serumkoncentrationen av urinsyra och kan utlösa gikt hos patienter med benägenhet för detta.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivetsreaktioner har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivetsreaktion uppkommer rekommenderas det att behandlingen sätts ut. Om det är nödvändigt att sätta in behandlingen igen, rekommenderas att man skyddar de områden som exponeras för sol eller artificiell UVA-bestrålning.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesionser. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesionser ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Allmänt

Hos patienter vars kärntonos och njurfunktion huvudsakligen beror på renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (t.ex. patienter med svår kongestiv hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos) har behandling med läkemedel som påverkar detta system, inklusive AIIRA, associerats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller, i sällsynta fall, akut njursvikt. Liksom med alla blodtryckssänkande medel kan alltför kraftigt blodtrycksfall hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller aterosklerotisk cerebrovasculär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklorotiazid kan uppträda hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mer sannolikt hos patienter med sådan anamnes.

Exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika.

Den blodtryckssänkande effekten av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion kan förstärkas av andra blodtryckssänkande medel.

Detta läkemedel innehåller laktos som hjälpämne

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Graviditet

Behandling med AIIRA bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRA anses absolut nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande behandlingar där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med AIIRA avbrytas omedelbart och, om lämpligt, en alternativ behandling sättas in (se avsnitt 4.3 och 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bland substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetiska studier ingår warfarin, digoxin, orala antikonceptionsmedel (d.v.s. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid och nifedipin. Inga farmakokinetiska interaktioner av klinisk betydelse identifierades i dessa studier.

Det kan förväntas att den kaliumminskade effekten av hydroklorotiazid potentiellas av andra läkemedel associerade med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G-natrium, salicylsyraderivat, steroider, ACTH).

Samtidig användning av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion och kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel eller andra läkemedel som kan höja serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium och kotrimoxazol (kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol)) kan leda till ökade halter av serumkalium. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov (se avsnitt 4.4).

Diuretikainducerad hypokalemi och hypomagnesemi predisponerar för de potentiella kardiotoxiska effekterna av digitalisglykosider och antiarytmika. Regelbunden kontroll av serumkalium rekommenderas när Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion administreras tillsammans med sådana läkemedel och med följande läkemedel som kan inducera torsades de pointes:

- antiarytmika klass Ia (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erytromycin, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloracin, terfenadin, i.v. vinkamin).

Samtidig administrering av litium och ACE-hämmare eller hydroklortiazid har rapporterats ge reversibla höjningar av serumkoncentrationen och toxiciteten av litium. En liknande effekt har även rapporterats med AIIRA. Användning av kandesartan och hydroklortiazid tillsammans med litium rekommenderas inte. Om kombinationen visar sig nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av serumlitiumnivåerna.

När AIIRA administreras samtidigt med ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (d.v.s. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID), kan en minskning av den blodtryckssänkande effekten uppstå.

Liksom med ACE-hämmare kan samtidig användning av AIIRA och NSAID leda till en förhöjd risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, speciellt hos patienter med en redan tidigare dålig njurfunktion. Kombinationen ska ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna måste vara tillräckligt hydrerade och man bör överväga att övervaka njurfunktionen efter initiering av kombinationsbehandlingen och regelbundet därefter.

Den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid minskas av NSAID.

Absorptionen av hydroklortiazid reduceras av kolestipol och kolestyramin.

Effekten av icke-depolariserande skelettmuskel-relaxerande medel (t.ex. tubokurarin) kan förstärkas av hydroklortiazid.

Tiaziddiuretika kan höja serumkalciumnivåerna genom minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller D-vitamin måste ordinerats ska serumkalciumnivåerna övervakas och dosen justeras i enlighet med detta.

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider.

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

Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakat av amantadin.

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

Postural hypotension kan förvärras vid samtidigt intag av alkohol, barbiturater eller anestetika.

Behandling med ett tiaziddiuretikum kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika, inklusive insulin, kan vara nödvändigt. Metformin ska användas med försiktighet p.g.a. risken för mjölksyraacidosis utlöst av möjlig funktionell njursvikt kopplad till hydroklortiazid.

Hydroklortiazid kan minska det arteriella svaret på pressoraminer (t.ex. adrenalin) men inte tillräckligt mycket för att upphäva pressoreffekten.

Hydroklortiazid kan öka risken för akut njurinsufficiens, speciellt vid höga doser av kontrastmedel som innehåller jod.

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

Samtidig behandling med baklofen, amifostin, tricykliska antidepressiva eller neuroleptika kan leda till en förstärkning av den blodtryckssänkande effekten och kan framkalla hypotension.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin-II antagonister:

Angiotensin-II antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin-II antagonister är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin-II antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin-II antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin-II antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin-II antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin-II antagonister förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin-II antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt. Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Angiotensin-II antagonister:

Eftersom ingen information angående användning av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion under amning finns, rekommenderas inte Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i human bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser som orsakar intensiv diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion under amning rekommenderas ej.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Yrsel eller trötthet kan ibland uppträda under behandling med Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion vilket man bör ta hänsyn till vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med kandesartancilexetil/hydroklortiazid var biverkningarna milda och övergående. Andelen patienter som avslutade behandlingen på grund av biverkningar, var lika för kandesartancilexetil/hydroklortiazid (2,3-3,3 %) och för placebo (2,7-4,3 %).

I kliniska studier på kandesartancilexetil/hydroklortiazid var biverkningarna begränsade till de som tidigare rapporterats med kandesartancilexetil och/eller hydroklortiazid.

Nedanstående tabell visar biverkningarna med kandesartancilexetil från kliniska studier och från erfarenhet efter marknadsgodkännande. I en poolad analys av data från kliniska studier på patienter med hypertoni baserades definitionen av biverkningarna med kandesartancilexetil på en incidens av biverkningar med kandesartancilexetil som var minst 1 % högre än den incidens som sågs med placebo.

De frekvenser som genomgående används i tabellerna i avsnitt 4.8 är: 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).

| Organsystemklass | Frekvens | Biverkning |
|---|------------------|---|
| Infektioner och infestationer | Vanliga | Luftvägsinfektion |
| Blodet och lymfsystemet | Mycket sällsynta | Leukopeni, neutropeni och agranulocytos |
| Metabolism och nutrition | Mycket sällsynta | Hyperkalemi, hyponatremi |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga | Yrsel/vertigo, huvudvärk |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Mycket sällsynta | Hosta |
| Magtarmkanalen | Mycket | Illamående |

| Organsystemklass | Frekvens | Biverkning |
|---------------------------------------|---------------------|---|
| | sällsynta | |
| | Ingen känd frekvens | Diarré |
| Lever och gallvägar | Mycket sällsynta | Förhöjda leverenzymmer, onormal leverfunktion eller hepatit |
| Hud och subkutan vävnad | Mycket sällsynta | Angioödem, hudutslag, urtikaria, klåda |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Mycket sällsynta | Ryggsmärtor, artralgi, myalgi |
| Njurar och urinvägar | Mycket sällsynta | Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4) |

Tabellen nedan visar biverkningar med hydroklortiazid i monoterapi, vanligen med doser på 25 mg eller högre.

| Organsystemklass | Frekvens | Biverkning |
|--|---------------------|--|
| 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, elektrolytrubbning (inklusive hyponatremi och hypokalemi) |
| Psykiska störningar | Sällsynta | Sömnstörningar, depression, rastlöshet |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga | Yrsel, vertigo |
| | Sällsynta | Parestesier |
| Ögon | Sällsynta | Övergående dimsyn |
| | Ingen känd frekvens | Akut myopi, akut trångvinkelglaukom |
| Hjärtat | Sällsynta | Hjärtarytmier |
| Blodkärl | Mindre vanliga | Postural hypotension |
| | Sällsynta | Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit) |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Sällsynta | Andningssvårigheter (inklusive pneumonit och lungödem) |
| Magtarmkanalen | Mindre vanliga | Anorexi, aptitlöshet, magsäcksirritation, diarré, förstoppning |
| | Sällsynta | Pankreatit |
| Lever och gallvägar | Sällsynta | Ikterus (intrahepatisk kolestatisk icterus) |
| Hud och subkutan vävnad | Mindre vanliga | Hudutslag, urtikaria, fotosensitivetsreaktioner |
| | Sällsynta | Toxisk epidermal nekrolis |
| | Ingen känd frekvens | Systemisk lupus erythematosus, kutan lupus erythematosus |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Sällsynta | Muskelspasm |

| Organsystemklass | Frekvens | Biverkning |
|---|-----------------|--|
| Njurar och urinvägar | Vanliga | Glukosuri |
| | Sällsynta | Renal dysfunktion och interstitiell nefrit |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga | Svaghet |
| | Sällsynta | Feber |
| Undersökningar | Vanliga | Höjda kolesterol- och triglyceridvärden |
| | Sällsynta | Höjda BUN- och serumkreatininvärden |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (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 direkt via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Med hänvisning till de farmakologiska egenskaperna kan överdosering av kandesartancilexetil sannolikt huvudsakligen ge symtomgivande hypotension och yrsel. I de enskilda fallrapporterna från överdoseringar (på upp till 672 mg kandesartancilexetil) återhämtade sig patienten utan komplikationer.

Den huvudsakliga effekten av överdosering av hydroklortiazid är akut vätske- och elektrolytförlust. Symtom som yrsel, hypotension, törst, takykardi, kammararytmier, sedering/nedsatt medvetandenivå och muskelkramper kan också förekomma.

Åtgärder

Det finns ingen specifik information om behandling av överdosering av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion. Följande åtgärder föreslås emellertid i händelse av överdosering.

Vid behov ska kräkning framkallas eller ventrikelsköljning övervägas. Om symtomgivande hypotension skulle uppträda ska symtomatisk behandling och övervakning av livsviktiga funktioner inledas. Patienten ska ligga på rygg med benen upphöjda. Om detta inte är tillräckligt ska plasmavolymen ökas genom infusion av isoton koksaltlösning. Serumelektrolyter och syrabasbalans ska kontrolleras och vid behov korrigeras. Om de ovan nämnda åtgärderna inte är tillräckliga kan sympatomimetika administreras.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Angiotensin II är det primära vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en roll i patofysiologin bakom hypertoni och andra hjärtkärlsjukdomar. Det spelar också en roll i patogenesen bakom organhypertrofi och målorganskada. De huvudsakliga fysiologiska effekterna av angiotensin II, såsom vasokonstriktion, aldosteronstimulering, reglering av salt och vattenhomeostas och stimulering av celltillväxt, medieras via typ 1-receptorn (AT₁-receptorn).

Farmakodynamiska effekter

Kandesartancilexetil är en prodrug som snabbt omvandlas till det aktiva läkemedlet, kandesartan, genom esterhydrolys under absorptionen från magtarmkanalen. Kandesartan är en AIIRA och binds selektivt till AT₁-receptorer. Bindningen är stark och dissociationen från receptorn sker långsamt. Kandesartan har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan påverkar inte ACE eller andra enzymsystem som vanligen är associerade med användning av ACE-hämmare. Eftersom effekt saknas på nedbrytningen av kininer eller på metabolismen av andra substanser, som substans P, är det osannolikt att AIIRA skulle vara associerade med hosta. I kontrollerade kliniska studier där kandesartancilexetil jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av hosta lägre hos patienter som fick kandesartancilexetil. Kandesartan binder inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är kända att vara betydelsefulla för den kardiovaskulära regleringen. Den antagonistiska effekten på AT₁-receptorer leder till dosrelaterade höjningar av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och angiotensin II och en sänkning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekterna av kandesartancilexetil 8-16 mg (medeldos 12 mg) en gång dagligen på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet utvärderades i en randomiserad klinisk studie med 4 937 äldre patienter (i åldern 70-89 år, varav 21 % var minst 80 år) med lätt till måttlig hypertoni som följdes under en genomsnittstid av 3,7 år (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Patienterna erhöll kandesartan eller placebo med tillägg av annan antihypertensiv behandling vid behov. Blodtrycket reducerades från 166/90 till 145/80 mmHg i kandesartangruppen och från 167/90 till 149/82 mmHg i kontrollgruppen. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i det primära effektmåttet större kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär mortalitet, icke-fatal stroke och icke-fatal hjärtinfarkt). Det förekom i 26,7 händelser per 1 000 patientår i kandesartangruppen gentemot 30,0 händelser per 1 000 patientår i kontrollgruppen (relativ risk 0,89; 95 % CI 0,75-1,06; p=0,19).

Hydroklortiazid hämmar den aktiva reabsorptionen av natrium, främst i distala njurtubuli, och befrämjar utsöndring av natrium, klorid och vatten. Den renala utsöndringen av kalium och magnesium ökar på ett dosberoende sätt, medan kalcium reabsorberas i större utsträckning. Hydroklortiazid minskar plasmavolymen och den extracellulära vätskan och sänker hjärtminutvolymen och blodtrycket. Under långtidsbehandling bidrar ett minskat perifert motstånd till sänkningen av blodtrycket.

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

Kandesartan och hydroklortiazid har additiva antihypertensiva effekter.

Hos hypertensiva patienter ger Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion en dosberoende och långvarig sänkning av det arteriella blodtrycket utan någon reflexmässig stegring av hjärtfrekvensen. Inga tecken på allvarlig eller kraftig hypotension har setts efter den initiala dosen, inte heller reboundeffekt efter utsättande av behandlingen. Den blodtryckssänkande effekten inträder vanligen inom 2 timmar efter en engångsdos av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion. Vid kontinuerlig behandling uppnås merparten

av blodtryckssänkningen inom fyra veckor och bibehålls under långtidsbehandling.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion en gång dagligen ger en effektiv och jämn blodtryckssänkning under 24 timmar, och skillnaden mellan högsta och lägsta effekt under dosintervallet är liten. I en dubbelblind randomiserad studie sänkte kombinationen candesartan/hydroklortiazid 16 mg/12,5 mg en gång dagligen blodtrycket signifikant mer, och kontrollerade blodtrycket för signifikant fler patienter, än kombinationen losartan/hydroklortiazid 50 mg/12,5 mg en gång dagligen.

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

I två kliniska studier (randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade parallellgruppsstudier) omfattande 275 respektive 1 524 randomiserade patienter gav kandesartancilexetil/hydroklortiazidkombinationerna 32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg blodtryckssänkningar på 22/15 mmHg respektive 21/14 mmHg och var signifikant mer effektiva än motsvarande komponenter i monoterapi.

I en randomiserad, dubbelblind klinisk parallellgruppsstudie omfattande 1 975 randomiserade patienter, som inte kunde kontrolleras optimalt med 32 mg kandesartancilexetil en gång dagligen, ledde tillägg av 12,5 mg eller 25 mg hydroklortiazid till ytterligare blodtryckssänkningar.

Kandesartancilexetil/hydroklortiazidkombinationen 32 mg/25 mg var signifikant mer effektiv än kombinationen 32 mg/12,5 mg, och de övergripande medelvärdena för blodtryckssänkningen var 16/10 mmHg respektive 13/9 mmHg.

Kandesartancilexetil/hydroklortiazid är lika effektivt hos patienterna oavsett ålder och kön.

För närvarande finns inga data angående användning av kandesartancilexetil/hydroklortiazid till patienter med njursjukdom/nefropati, nedsatt vänsterkammarmfunktion/hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av kandesartancilexetil och hydroklortiazid har ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för någon av substanserna.

Absorption och distribution

Kandesartancilexetil

Efter oral administrering omvandlas kandesartancilexetil till den aktiva substansen kandesartan. Den absoluta biotillgängligheten för kandesartan är cirka 40 % för en oral lösning av kandesartancilexetil. Den relativa biotillgängligheten för en tablettformulering av kandesartancilexetil jämfört med samma orala lösning är cirka 34 % med mycket liten variabilitet. Medelvärde för den maximala koncentrationen i serum (C_{\max}) uppnås 3-4 timmar efter intag av tablett.

Kandesartankoncentrationerna i serum ökar linjärt med ökande doser inom det terapeutiska dosintervallet. Inga könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för kandesartan har observerats.

Arean under kurvan för serumkoncentration som funktion av tiden (AUC) för kandesartan påverkas ej signifikant av föda.

Kandesartan binds i hög grad till plasmaproteiner (till mer än 99 %). Den skenbara distributionsvolymen för 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 sjunka hos patienter med hjärtsvikt och uttalat ödem.

Plasmaproteinbindningen för hydroklortiazid är cirka 60 %. Den skenbara distributionsvolymen är cirka 0,8 l/kg.

Biotransformation och elimination

Kandesartancilexetil

Kandesartan elimineras huvudsakligen oförändrat via urin och galla och elimineras endast i mindre utsträckning genom metabolisering i levern (CYP2C9). Tillgängliga interaktionsstudier tyder inte på någon effekt på CYP2C9 och CYP3A4. Baserat på *in vitro*-data förväntas ingen interaktion inträffa *in vivo* med läkemedel vars metabolism är beroende av cytochrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för kandesartan är cirka 9 timmar. Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering. Halveringstiden för kandesartan förblir oförändrad (cirka 9 timmar) efter administrering av kandesartancilexetil i kombination med hydroklortiazid. Ingen ytterligare ackumulering av kandesartan sker efter upprepade doser av kombinationen jämfört med monoterapi.

Total plasmaclearance för kandesartan är cirka 0,37 ml/min/kg, med en renal clearance på cirka 0,19 ml/min/kg. Den renala eliminationen av kandesartan sker både genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Efter en oral dos av ¹⁴C-märkt kandesartancilexetil utsöndras cirka 26 % av dosen i urinen som kandesartan och 7 % som en inaktiv metabolit, medan cirka 56 % av dosen återfinns i faeces 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 för hydroklortiazid är cirka 8 timmar. Cirka 70 % av en oral dos elimineras i urinen inom 48 timmar. Halveringstiden för hydroklortiazid förblir oförändrad (cirka 8 timmar) efter administrering av hydroklortiazid i kombination med kandesartancilexetil. Ingen ytterligare ackumulering av hydroklortiazid uppträder efter upprepade doser av kombinationen jämfört med monoterapi.

Farmakokinetik för speciella grupper

Kandesartancilexetil

Hos äldre personer (över 65 år) är C_{max} och AUC för kandesartan förhöjda med cirka 50 % respektive 80 % jämfört med unga personer. Blodtryckssvaret och biverkningsincidensen är dock jämförbara hos unga och äldre patienter efter en given dos av Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ökade C_{max} och AUC för kandesartan vid upprepad dosering, med cirka 50 % respektive 70 %, men den terminala halveringstiden förändrades inte, jämfört med hos patienter med normal njurfunktion. Motsvarande förändring hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion var cirka 50 % respektive 110 %. Den terminala halveringstiden för kandesartan var ungefär fördubblad hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken hos patienter som behandlades med hemodialys var jämförbar med den för patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

I två studier som båda inkluderade patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion sågs en ökning av medel-AUC för kandesartan på cirka 20 % i den ena studien och 80 % i den andra studien (se avsnitt 4.2). Erfarenhet saknas från patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Hydroklortiazid

Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för hydroklortiazid är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det fanns inga kvalitativt nya toxiska fynd med kombinationen jämfört med vad som observerats för varje enskild komponent. I prekliniska säkerhetsstudier hade kandesartan i sig effekter på njurar och på erythrocytparametrar i höga doser till möss, råttor, hundar och apor. Kandesartan gav en sänkning av erythrocytparametrarna (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan förorsakade påverkan på njurarna (såsom regeneration, dilatation och basofili i tubuli; förhöjda plasmakoncentrationer av urea och kreatinin) som skulle kunna vara sekundära till den blodtryckssänkande effekten, vilken leder till förändringar i njurperfusionen. Tillägg av hydroklortiazid potentierar kandesartans njurtoxiska effekt. Dessutom framkallade kandesartan hyperplasi/hypertrofi på juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar bedömdes vara orsakade av kandesartans farmakologiska egenskaper och ansågs ha liten klinisk relevans.

Fostertoxicitet har iakttagits under sen graviditet med kandesartan. Tillägg av hydroklortiazid påverkade inte signifikant utfallet i studier av fosterutvecklingen hos råttor, möss och kaniner (se avsnitt 4.6).

Såväl candesartan som hydroklortiazid visar genotoxisk aktivitet vid mycket höga koncentrationer/doser. Data från genotoxiska studier *in vitro* och *in vivo* tyder på att det är osannolikt att candesartan och hydroklortiazid har mutagena eller klastogena effekter vid klinisk användning.

Inga data tyder på att någon av substanserna är karcinogena.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Kalciumstearat
Hydroxypropylcellulosa (E 463)
Dinatriumedetat
Mikrokristallin cellulosa (E 460)

För Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 8 mg/12,5 mg tabletter och
Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 16 mg/12,5 mg även:
Hypromellos 2910 (E 464)

För Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 16 mg/12,5 mg, Candesartan/Hydrochlorothiazide
32 mg/12,5 mg och Candesartan/Hydrochlorothiazide 32 mg/25 mg även:
Järnoxid, gul (E 172)

För Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 16 mg/12,5 mg och Candesartan/Hydrochlorothiazide
32 mg/25 mg även:
Järnoxid, röd (E 172)

För Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/12,5 mg och Candesartan/Hydrochlorothiazide
32 mg/25 mg även:
Karmelloskalcium
Etylcellulosa (STD 45 cps premium)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

För 8 mg/12,5 mg och 16 mg/12,5 mg tabletter: Förvaras vid högst 30 °C.
För 32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg tabletter: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu –Alu blister eller genomskinlig PVC/PVDC-Al blister.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 8 mg/12,5 mg och 16 mg/12,5 mg finns tillgängligt i förpackningar om 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 och 100 tabletter.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion 32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg finns tillgängligt i förpackningar om 28 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8 mg/12,5 mg: 28870

16 mg/12,5 mg: 28871

32 mg/12,5 mg: 31695

32 mg/25 mg: 31696

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

8 mg/12,5 mg och 16 mg/12,5 mg: 18.10.2011

32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg: 13.10.2014

Datum för den senaste förnyelsen:

8 mg/12,5 mg och 16 mg/12,5 mg: 9.5.2017

32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg: 9.5.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.4.2020