

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candestad Comp 16 mg/12,5 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen 16 mg/12,5 mg:n tabletti sisältää 109,30 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Candestad Comp 16 mg/12,5 mg tabletit ovat valkoisia ja kaksoiskuperia. Niiden toisella puolella on jakourre, ja samalla puolella on myös merkintä ”CH16”.

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Candestad Comp on tarkoitettu:

- Aikuispotilaiden primaarin hypertension hoitoon, jos verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksiili- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelu Candestad Comp -annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Hoidon alkuvaiheessa suositellaan annostitrausta Candestad Comp -valmisteen sisältämällä lääkeaineilla (kandesartaanisileksiilin ja hydroklooritiatsidin) erikseen. Suoraa siirtymistä monoterapiasta Candestad Comp -hoitoon voidaan myös harkita, jos tämän katsotaan olevan kliinisesti tarkoituksenmukaista. Hydrokloorimonoterapiasta Candestad Comp -hoitoon siirryttäessä on kuitenkin aina suositeltavaa titrata kandesartaanisileksiiliannos ennen siirtymistä. Candestad Comp -valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksiili- tai hydroklooritiatsidimonoterapialla tai Candestad Comp -valmisteen alhaisimmalla annoksella (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Suurin osa verenpainetta alentavasta vaikutuksesta saavutetaan yleensä neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

### *Erityispotilasrymät*

*Ikäkkäät potilaat*

Annostusta ei tarvitse muuttaa ikäkkäitä potilaita varten.

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

Kandesartaanisileksitiiliannoksen titraamista suositellaan potilaille, joilla on olemassa hypotension riski. Tällaisia potilaita ovat esim. henkilöt, joiden epäillään olevan hypovoleemisia (kandesartaanisileksitiilin 4 mg:n aloitusannosta voidaan harkita näille potilaille).

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

Annostitrausta suositellaan potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA).

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

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

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

Candestad Comp -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi (ks. kohta 4.3).

#### *Pediatriset potilaat*

Candestad Comp tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Candestad Comp tabletit sopivat otettaviksi sekä ruokailun yhteydessä tai ilman ateriaa.

Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamidijohdannaisille. Hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdannainen.
- raskauden toinen tai kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA)
- vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi
- vaikeahoitoinen hypokalemia ja hyperkalsemia
- kihti
- Candestad Comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**

#### *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 Candestad Comp -hoitoa (ks. kohta 4.3).

### *Munuaisensiirto*

Candestad Comp -valmisteen käytöstä potilaille, joille on hiljattain tehty munuaisensiirto, on vain vähän kliinistä näyttöä.

### *Munuaisvaltimon stenoosi*

Reniiini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat mukaan lukien, saattavat suurentaa urea- ja kreatiniinipitoisuuksia seerumissa sellaisilla potilailla, joilla on molempien munuaisvaltimoiden stenoosi tai ainoan toimivan munuaisensa munuaisvaltimon stenoosi.

### *Intravaskulaarinen hypovolemia*

Kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytön yhteydessä, voi oireista hypotensiota ilmetä potilailla, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia ja/tai natriumvaje. Näin ollen Candestad Comp -valmisteen käyttöä ei suositella, ennen kuin em. tilat on korjattu.

### *Anestesia ja leikkaukset*

Angiotensiini II -antagonisteja saavilla potilailla voi reniini-angiotensiinijärjestelmän salpauksen vuoksi esiintyä hypotensiota anestesian ja leikkausten aikana. Hyvin harvoissa tapauksissa voi ilmetä vakavaa hypotensiota, joka saattaa vaatia laskimonsisäistä nesteytyshoitoa ja/tai vasopressoreiden antoa.

### *Maksan vajaatoiminta*

Tiatsidien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, sillä pienetkin vaihtelut neste- ja elektrolyyttitasapainossa saattavat johtaa maksakoomaan. Candestad Comp -valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole kliinistä kokemusta.

### *Aortta- ja mitraaliläppästenoosi (obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia)*

Kuten muidenkin vasodilatoivien lääkkeiden käytön yhteydessä, on erityiseen varovaisuuteen syytä hoidettaessa hemodynaamisesti merkittävää aortta- tai mitraaliläppästenoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavia potilaita.

### *Primaarinen hyperaldosteronismi*

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat potilaat eivät yleensä reagoi reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavien verenpainelääkkeiden vaikutuksiin. Näin ollen Candestad Comp -valmisteen käyttöä ei suositella tämän potilasryhmän hoidossa.

### *Elektrolyyttitasapainon häiriöt*

Elektrolyyttipitoisuudet seerumissa on hoidon aikana tarkastettava asianmukaisesti katsotuin välein. Tiatsidit, kuten hydroklooritiatsidi, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hyperkalsemia, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia ja hypokloreeminen alkakoosi).

Tiatsididiureetit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja voivat aiheuttaa ajoittain ilmenevää, lievää kalsiumpitoisuuden kohoamista seerumissa. Huomattava hyperkalsemia voi olla merkki piilevästä lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Tiatsidien käyttö on lopetettava ennen mahdollisia lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

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

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

Kandesartaanisileksitiilihoito voi aiheuttaa hyperkalemiaa etenkin, jos potilaalla on sydämen ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Candestad Comp -valmisteen samanaikainen käyttö ACE:n estäjien, aliskireenin, kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat nostaa kaliumpitoisuuksia seerumissa (esim. hepariininatrium, kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)), voi aiheuttaa kaliumpitoisuuden kohoamista. Kaliumpitoisuuksia tulee seurata asianmukaisesti. Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

#### *Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset*

Tiatsididiureettihoito saattaa heikentää glukoosinsietokykyä. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annostusta voi olla tarpeen muuttaa. Taustalla oleva diabetes mellitus saattaa aktivoitua tiatsidihoitoon myötä. Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousua on myös esiintynyt tiatsidihoitojen yhteydessä. Candestad Comp -valmisteiden sisältämällä tiatsidiannoksella vaikutus on kuitenkin ollut vähäistä. Tiatsididiureetit lisäävät virtsahappopitoisuutta seerumissa ja voivat aiheuttaa kihdin tällaisille reaktioille alttiille potilaille.

#### *Valoherkkyys*

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

#### *Yleistä*

Käytettäessä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä (angiotensiini II -reseptorin salpaajat mukaan lukien) potilaille, joiden verisuonitonous ja munuaisten toiminta on tästä järjestelmästä erityisen riippuvainen (esim. vaikean kongestiivisen sydänsairauden tai taustalla olevan munuaissairauden yhteydessä; mukaan lukien munuaisvaltimon ahtautuma), on esiintynyt äkillistä verenpaineen laskua, atsotemiaa, oliguriaa ja harvoissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden käytön yhteydessä, iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa yliherkkyysreaktioita sekä potilaille, joiden anamneesissa on allergia tai keuhkoastma, että potilaille, joilla tällaista anamneesia ei ole. Yliherkkyysreaktiot ovat kuitenkin yleisempiä ensin mainitussa ryhmässä.

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

Muut verenpainetta alentavat lääkkeet voivat tehostaa Candestad Comp -valmisteen verenpainetta laskevaa vaikutusta.

#### *Raskaus*

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden 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).

Candestad Comp -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

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).

Kliinisiä farmakokineettisiä tutkimuksia on suoritettu seuraavien lääkeaineiden kanssa: varfariini, digoksiini, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (esim. etinyyliestradioli/levonorgestreetti), glibenklamidi ja nifedipiini. Minkäänlaisia kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita näiden lääkeaineiden kanssa ei ole todettu.

Hydroklooritiatsidin kaliumvajetta aiheuttavan vaikutuksen voidaan olettaa voimistuvan muiden kaliumin erityistä lisäävien ja hypokalemiaa aiheuttavien lääkeaineiden (esim. muiden kaliureettisten diureettien, laksatiivien, amfoterisiinin, karbenoksolonin, bentsyylipenisilliininatiumin, salisyylihappojohdannaisien, steroidien, adrenokortikotropiinin) vaikutuksesta.

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden tunnetusti kaliumpitoisuutta seerumissa kohottavien lääkkeiden (esim. hepariininatium, kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)) samanaikainen käyttö Candestad Comp -valmisteen kanssa saattaa suurentaa kaliumpitoisuutta seerumissa. Kaliumpitoisuutta seerumissa on seurattava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Diureettien aiheuttama hypokalemia ja hypomagnesemia altistavat mahdollisille digitalisglykosidien ja rytmihäiriölääkkeiden kardiotoksille vaikutuksille. Seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seurainta suositellaan, kun Candestad Comp -valmistetta annetaan tällaisten lääkeaineiden sekä seuraavien, kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkeaineiden kanssa:

- Ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- Tietty psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- Muut lääkkeet (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, laskimonsisäinen erytromysiini, halofantriini, ketanseriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, laskimonsisäinen vinkamiini).

Litiumin ja ACE:n estäjien tai hydroklooritiatsidin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu litiumpitoisuuksien palautuvaa kohoamista ja litiumtoksisuutta. Samankaltaisia vaikutuksia voi ilmetä myös angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytettäessä. Kandesartaanin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmä osoittautuu tarpeelliseksi, suositellaan litiumpitoisuuksien huolellista seurainta.

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentava vaikutus voi heikentyä, jos niitä käytetään yhdessä ei-steroidirakenteisten tulehduskipulääkkeiden [NSAID-lääkkeiden; eli selektiivisten COX-2-estäjien, asetyylisalisyylihapon (> 3 g/vrk) ja ei-selektiivisten NSAID-lääkkeiden] kanssa.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, samanaikainen angiotensiini II -reseptorien salpaajien ja NSAID-lääkkeiden käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikkenemisen riskiä ja saattaa johtaa jopa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan sekä kaliumpitoisuuden nousuun seerumissa (etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on jo ennestään heikentynyt). Tämänkaltaista yhdistelmälääkitystä on käytettävä varoen, erityisesti iäkkäiden potilaiden hoidossa. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, ja munuaistoiminnan seurainta yhdistelmähoitoa aloitettaessa sekä säännöllisin välein aloittamisen jälkeen on harkittava.

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

Kolestipolin tai kolestyramiinin käyttö vähentää hydroklooritiatsidin imeytymistä.

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

Tiatsididiureetit voivat suurentaa kalsiumpitoisuutta seerumissa, sillä kalsiumin erittyminen vähenee. Jos joudutaan käyttämään kalsiumlisää tai D-vitamiinia, on kalsiumpitoisuutta seerumissa seurattava ja annosta tarvittaessa muutettava.

Tiatsidit voivat lisätä beeta-salpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

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

Tiatsidit voivat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

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

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

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

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

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

Samanaikainen siklosporiinihoito voi lisätä hyperurikemian ja kihdille tyypillisten komplikaatioiden riskiä.

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

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

##### *Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:*

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin 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 on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden

määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

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

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

#### *Hydroklooritiatsidi:*

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

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

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää turvotusten tai kohonneen verenpaineen hoitoon raskauden aikana 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 Candestad Comp-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Candestad Comp-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. Suurina annoksina käytettynä tiatsidit voivat aiheuttaa voimakkaan diureesin, mikä voi heikentää maidontuotantoa. Candestad Comp -valmisteen käyttöä imetyksena ei suositella.

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

Tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tällaisia tehtäviä suoritettaessa on kuitenkin huomioitava, että Candestad Comp -hoidon yhteydessä saattaa joskus esiintyä huimausta tai väsymystä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Kandesartaanisileksitiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä suoritettujen kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhteydessä esiintyneet haittavaikutukset ovat olleet lieviä ja ohimeneviä. Hoidon keskeytyksiä haittavaikutusten vuoksi ilmeni yhtä usein kandesartaanisileksitiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saaneiden (2,3–3,3 %) kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä (2,7–4,3 %).

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

Alla olevassa taulukossa on esitetty kandesartaanisileksitiilillä kliinisissä tutkimuksissa sekä lääkeaineen markkinoille tulon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset. Kliinisistä hypertensiotutkimuksista tehdyssä tulosyhteenvedossa haittareaktiot määritettiin kandesartaanisileksitiilin käyttöön liittyviksi, jos niiden esiintyvyys oli vähintään 1 % suurempaa kuin lumelääkkeellä.

Kohdan 4.8 kaikissa taulukoissa käytetyt esiintyvyydet ovat määritellyt seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Yleiset	hengitystieinfektiot
Veri ja imukudos	Hyvin harvinaiset	leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin harvinaiset	hyperkalemia, hyponatremia
Hermosto	Yleiset	heitehuimaus/huimaus, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinaiset	yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinaiset	pahoinvointi
Maksa ja sappi	Hyvin harvinaiset	maksaentsyymiarvojen nousu, muutokset maksan toiminnassa tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin harvinaiset	angioedeema, ihottuma, urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinaiset	selkäkivut, nivelkivut, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatie	Hyvin harvinaiset	munuaisten toimintahäiriöt, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tällaisille reaktioille alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Alla olevassa taulukossa on esitetty hydroklooritiatsidimonoterapialla (yleensä  $\geq 25$  mg:n annoksin) esiintyneet haittavaikutukset.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Harvinaiset	leukopenia, neutropenia/agranulosytoosi, trombositopenia, aplastinen anemia, luuydindepressio, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleiset	hyperglykemia, hyperurikemia, elektrolyyttitasapainohäiriöt (mukaan lukien hyponatremia ja hypokalemia)
Psyykkiset häiriöt	Harvinaiset	unihäiriöt, masennus, levottomuus
Hermosto	Yleiset	pyöräyttävä olo, huimaus
	Harvinaiset	parestesiat
Silmät	Harvinaiset	ohimenevä näön hämärtyminen
	Tuntematon	Akillinen likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	Harvinaiset	sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Melko harvinaiset	ortostaattinen hypotensio
	Harvinaiset	nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinaiset	hengitysvaikeudet (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema)

Ruoansulatuselimistö	Melko harvinaiset	ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, mahaärstyys, ripuli, ummetus
	Harvinaiset	pankreatiitti
Maksa ja sappi	Harvinaiset	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen ikterus)
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinaiset	ihottuma, urtikaria, valoherkkyyksireaktiot
	Harvinaiset	toksinen epidermaalinen nekrolyysi
	Tuntematon	Systeeminen lupus erythematosus, kutaaninen lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinaiset	lihasspasmit
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	glykosuria
	Harvinaiset	munuaisten toimintahäiriöt ja interstitiaalinefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	heikotus
	Harvinaiset	kuume
Tutkimukset	Yleiset	kohonneet kolesterol- ja triglyseridiarvot
	Harvinaiset	veren ureatyyppi- (BUN) ja seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Farmakologiselta kannalta kandesartaanisileksitiilin tärkein yliannostuksen oire lienee oireinen hypotensio ja heitehuimaus. Yksittäisissä yliannostustapauksissa (joissa potilaat ovat ottaneet jopa 672 mg kandesartaanisileksitiiliä) potilaat ovat toipuneet ilman jälkiseuraamuksia.

Hydroklooritiatsidiyliannostuksen tärkein oire on puolestaan akuutti neste- ja elektrolyyttihukka. Oireina voi myös ilmetä huimausta, hypotensiota, janoa, takykardiaa, kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, sedaatiota/tajunnan hämärtymistä ja lihaskrampeja.

### Hoito

Candestad Comp -yliannostusten varalle ei ole olemassa spesifisiä erityisohjeita, mutta yliannostustapauksissa suositellaan alla olevia toimenpiteitä.

Tarvittaessa on harkittava potilaan oksennuttamista tai mahahuuhtelua. Oireenmukainen hoito ja elintoimintojen seuranta olisi aloitettava, jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei auta, lisätään plasmatilavuutta esim. isotonisen

keittosuolaliuos infuusion avulla. Sympatomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös käyttää, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät riitä.

Kandesartaania ei voida poistaa hemodialyysin avulla. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II antagonistit ja diureetit  
ATC-koodi: C09DA06

#### Vaikutusmekanismi

Angiotensiini II on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän tärkein vasoaktiivinen hormoni, ja sillä on merkittävä osa verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja muiden kardiovaskulaaristen sairauksien patofysiologiassa. Sillä on myös merkitystä pääte-elinten hypertrofian ja vaurioiden patogeenisissä. Angiotensiini II:n tärkeimmät fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan ja veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyypin 1 (AT<sub>1</sub>-) reseptorin välityksellä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kandesartaanisileksitiili on aihiolääke, joka nopeasti muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruuansulatuskanavassa aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi. Kandesartaani on AT<sub>1</sub>-reseptoriselektiivinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja, joka sitoutuu lujasti reseptoriin ja irtaantuu siitä hitaasti. Sillä ei ole agonistista vaikutusta.

Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin (ACE) tai muihin sellaisiin 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. Kandesartaania ja ACE:n estäjiä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksitiiliä käyttäneillä potilailla esiintyi vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä käyttäneillä. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita sellaisia hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. Angiotensiini II (AT<sub>1</sub>)-reseptorien salpaus lisää plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoja suhteessa annokseen ja vähentää aldosteronipitoisuutta plasmassa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran päivässä annettujen 8–16 mg:n (keskimääräinen annos: 12 mg) kandesartaanisileksitiiliannosten vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), johon osallistui 4 937 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa, iäkästä potilasta (70–89-vuotiaita; 21 % oli ≥ 80-vuotiaita), joiden verenpainetta oli tarkkailtu keskimäärin 3,7 vuoden ajan. Tutkimuksessa potilaat saivat kandesartaanisileksitiiliä tai lumelääkettä, ja tarvittaessa potilaille lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien potilaiden ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman, eli merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien (kardiovaskulaarikuolleisuus, ei-fataalit aivohalvaukset ja ei-fataalit sydäninfarktit) ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Kandesartaania saaneiden ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89, 95 % n CI 0,75–1,06, p = 0,19).

Hydroklooritiatsidi estää natriumin aktiivista takaisinimeytymistä pääasiassa distaalissa munuaistiehyessä ja lisää natriumin, kloridin ja veden eritystä. Munuaisten kautta tapahtuvan kaliumin ja magnesiumin erityksen lisääntyminen on annoksesta riippuvaa, kun taas kalsium imeytyy takaisin suurelta osin. Hydroklooritiatsidi pienentää plasmavolyymia, ekstrasellulaariseen määrään 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 Candestad Comp -valmiste aikaansaa annoksesta riippuvan ja pitkään kestäväen valtimoverenpaineen laskun ilman sydämen syketaajuuden reflektorista nopeutumista. Vakavaa tai liiallista ensimmäiseen annokseen liittyvää hypotensiota tai hoidon lopettamisen jälkeistä ns. rebound-ilmiötä ei ole todettu esiintyvän. Yhden Candestad Comp -valmisteen kerta-annoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvassa hoidossa verenpainetta laskeva hoitovaste saavutetaan pääosin neljässä viikossa, ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Candestad Comp -valmisteella saadaan kerran vuorokaudessa käytettynä aikaiseksi tehokas ja tasainen verenpaineen lasku 24 tunnin ajaksi, ja annosten välillä todetun suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa kandesartaanin ja hydroklooritiatsidin 16 mg/12,5 mg -yhdistelmän käyttö kerran vuorokaudessa alensi verenpainetta merkittävästi enemmän ja hallitsi merkittävästi useampien potilaiden sairautta kuin kerran vuorokaudessa käytetty losartaanin ja hydroklooritiatsidin 50 mg/12,5 mg -yhdistelmä.

Satunnaistetuissa kaksoissokkotutkimuksissa haittavaikutuksia, etenkin yskää, esiintyi vähemmän kandesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä kuin ACE:n estäjä- ja hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoitojen aikana.

Kahdessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, joita varten satunnaistettiin 275 ja 1 524 potilasta, kandesartaanisileksitiilin ja hydroklooritiatsidin 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 tehokkaammat kuin vastaavat lääkeaineet yksinään käytettynä.

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

Kandesartaanisileksitiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän teho on sama iästä ja sukupuolesta riippumatta.

Toistaiseksi ei ole tietoa kandesartaanisileksitiili-/hydroklooritiatsidiyhdistelmän käytöstä potilaille, joilla on munuaissairaus/nefropatia, heikentynyt sydämen vasemman kammion toiminta/sydämen kongestiivinen vajaatoiminta tai sydäninfarktin jälkitila.

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset

soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä 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.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kandesartaanisileksiiliin ja hydroklooritiatsidin samanaikaisella annolla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikkaan.

### Imeytyminen ja jakautuminen

#### *Kandesartaanisileksiili*

Suun kautta otettu kandesartaanisileksiili muuntuu lääkkeen oton jälkeen aktiiviseksi muodokseen, kandesartaaniksi. Kandesartaanin absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otetusta, kandesartaanisileksiiliä sisältävästä oraalliliuoksesta on noin 40 %. Tablettimuotoisen lääkkeen suhteellinen hyötyosuus verrattuna saman annoksen antavaan oraalliliuokseen on noin 34 % ja vaihtelua on hyvin vähän. Keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 3–4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. Terapeuttisella annostusalueella kandesartaanipitoisuudet seerumissa suurenevat lineaarisesti annosta suurennettaessa. Kandesartaanin farmakokinetiikassa ei ole havaittu sukupuolten välisiä eroja. Ruokailulla ei ole merkittävää vaikutusta kandesartaanin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävään pinta-alaan (AUC-arvoon).

Kandesartaani sitoutuu hyvin suurelta osin plasman proteiineihin (yli 99 %:sti). Kandesartaanin näennäinen jakautumistilavuus on 0,1 l/kg.

#### *Hydroklooritiatsidi*

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

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

### Biotransformaatio ja eliminaatio

#### *Kandesartaanisileksiili*

Kandesartaani erittyy pääosin muuttumattomana virtsan ja sapen kautta ja vain hyvin pienessä määrin maksametabolian jälkeen (CYP2C9). Saatavana olevat interaktiotutkimustulokset eivät viittaa minkäänlaisiin vaikutuksiin CYP2C9:ään tai CYP3A4:ään. *In vitro* -tulosten perusteella *in vivo* -interaktioita ei ole odotettavissa sellaisten lääkeaineiden kanssa, joiden metaboliat ovat riippuvaisia sytokromi P450:n isoensyymeistä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4. Kandesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on noin 9 tuntia. Lääkettä ei kerry elimistöön toistuvien annosten jälkeen. Kandesartaanin puoliintumisaika säilyy muuttumattomana (ja on noin 9 tuntia), kun kandesartaanisileksiiliä annetaan yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa. Kandesartaanin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoitossa sen enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

Kandesartaanin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 0,37 ml/min/kg, josta munuaispuhdistuman osuus on noin 0,19 ml/min/kg. Munuaisten kautta kandesartaani poistuu sekä glomerulaarisuodatuksen että aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Suun kautta otetusta  $^{14}\text{C}$ -leimatusta

kandesartaanisileksitiiliannoksesta noin 26 % erittyy virtsaan kandesartaanin muodossa ja noin 7 % inaktiivisena metaboliittina, kun noin 56 % annoksesta puolestaan erittyy muuttumattomana ulosteisiin ja noin 10 % ulosteisiin inaktiivisena metaboliittina.

#### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu, 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 kandesartaanisileksitiilin kanssa. Hydroklooritiatsidin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa sen enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

#### Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

##### *Kandesartaanisileksitiili*

Iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla kandesartaanin  $C_{max}$  on noin 50 % suurempi ja AUC noin 80 % suurempi kuin nuoremmilla henkilöillä. Verenpainevaste ja haittavaikutusten esiintyvyys yhden kandesartaaniannoksen jälkeen ovat kuitenkin samankaltaiset sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta,  $C_{max}$ -arvo nousi noin 50 % ja AUC-arvo 70 % verrattuna normaalin munuaisfunktion omaavien henkilöiden arvoista kokeessa, jossa lääkettä annettiin toistuvasti. Terminaalinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) ei sen sijaan muuttunut verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla  $C_{max}$ -arvo suureni noin 50 % ja AUC-arvo puolestaan noin 110 %. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika oli lähes kaksinkertainen potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kandesartaania saavilta hemodialyysipotilailta mitattu AUC oli samanlainen kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilta potilailta mitattu.

Kahdessa tutkimuksessa, joihin kumpaankin osallistui lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, kandesartaanin keskimääräisen AUC-arvon todettiin suurentuneen noin 20 % toisessa tutkimuksessa ja noin 80 % toisessa tutkimuksessa (ks. kohta 4.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kandesartaanihoidosta ei ole kokemusta.

#### *Hydroklooritiatsidi*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Yhdistelmähoidolla ei todettu laadultaan uusia toksisia vaikutuksia verrattuna molempien yhdistelmässä käytettyjen aineiden monoterapioihin. Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret kandesartaaniannokset aiheuttivat hiirille, rotille, koirille ja apinoille vaikutuksia munuaisiin sekä punasoluparametreihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaani indusoi myös munuaisvaikutuksia (kuten tubulusten regeneraatio, tubulaarinen laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonnut plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet). Nämä saattavat olla seurausta verenpaineen alentumisen vuoksi muuttuneesta munuaisten läpivirtauksesta. Hydroklooritiatsidin lisääminen hoitoon lisää kandesartaanin munuaistoksisia vaikutuksia. Kandesartaani indusoi lisäksi jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa. Näiden muutosten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista, ja niillä oletetaan olevan vähäinen kliininen merkitys.

Sikiötoksisuutta on havaittu kandesartaanin käytön yhteydessä myöhäisraskauden aikana. Hydroklooritiatsidin lisääminen ei merkittävästi vaikuttanut rotilla, hiirillä tai kaneilla 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.

Karsinogeenisuudesta ei ole todisteita kummankaan vaikuttavan aineen osalta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti,  
maissitärkkelys,  
hydroksipropyyliselluloosa,  
kroskarmelloosinatrium,  
magnesiumstearaatti,  
trietyylisitraatti.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC-PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset.

*Pakkauskoot:*

Candestad Comp 16 mg/12,5 mg tabl: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182, 196 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Candestad Comp 16 mg/12,5 mg tabl: 28617

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.01.2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.03.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.9.2016

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kotisivuilta.