

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 110 mg laktoosimonohydraattia.

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 102 mg laktoosimonohydraattia.

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 216 mg laktoosimonohydraattia.

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 204 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

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

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

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Canderion Comp -lääkevalmiste on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

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

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamidijohdannaisille lääkeaineille. Hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdannainen lääkeaine.
- toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ BSA}$)
- vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi
- vaikeahoitoinen hypokalemia ja hyperkalsemia
- kihti.

Canderion Comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta/munuaisensiirto

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

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

Munuaisvaltimon ahtauma

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-

järjestelmän kaksoisesta ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

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

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

Intravaskulaarinen hypovolemia

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

Anestesia ja kirurgiset toimenpiteet

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

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

Primaarinen hyperaldosteronismi

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

Elektrolyyttitasapainon häiriö

Seerumin elektrolyytit tulee määrittää säännöllisesti asianmukaisin aikavälein.

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

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

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

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

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

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

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

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

Valoyliherkkyys

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

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman

pienä. 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 verisuonitonos ja munuaisten toiminta on tämän järjestelmän aktiivisuudesta erityisen riippuvainen (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaissairaus, kuten munuaisvaltimon ahtauma). Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydäntautia tai ateroskleroottista aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

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

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

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

Raskaus

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

Canderion Comp sisältää laktoosia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

- Ryhmän I rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, 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. Kandesartaanisileksitiilin 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, asetyylisalisyylihapon (> 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 yhdistelmä-lääkityksen 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 tiatsidityypisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymisnopeutta.

Tiatsidit saattavat lisätä amantadiinin haittavaikutusten riskiä.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

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

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

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee,

kallon luutuminen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3).

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

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

Hydroklooritiatsidi:

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

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää 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 Canderion Comp -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Kandesartaanisileksitiilillä/hydroklooritiatsidilla tehdyissä 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. Verenpaineputilaita koskevassa

kliinisen tutkimustiedon yhdistetyssä analyysissä kandesartaanisileksitiilin haittavaikutukset määriteltiin sellaisiksi haittavaikutuksiksi, joiden esiintyvyys oli vähintään 1 % suurempi kuin lumelääkkeellä raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys.

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

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

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia, neutropenia/agranulosytoosi, trombosytopenia, aplastinen anemia, luuydinlama, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperglykemia, hyperurikemia, elektrolyyttitasapainon häiriöt (hyponatremia ja hypokalemia mukaan lukien)
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Unihäiriöt, masennus, levottomuus
Hermosto	Yleinen	Pyörrytys, huimaus
	Harvinainen	Parestesiat

Silmät	Harvinainen	Ohimenevä näön sumeneminen
	Tuntematon	Äkillinen likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
Sydän	Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Melko harvinainen	Ortostaattinen hypotensio
	Harvinainen	Nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Hengitysvaikeudet (pneumoniitti ja keuhkoedeema mukaan lukien)
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Anoreksia, ruokahaluttomuus, mahaärstytys, 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Oireet

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

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

Hoito

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeineet, 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 patogeenisissä. 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 ahiolääke, 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. Kandesartaanisileksiitilillä ja ACE:n estäjillä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksiitilä saaneilla potilailla esiintyi vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä saaneilla. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormoni reseptoreita 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

Kandesartaanisileksiitilin vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), jossa kandesartaanisileksiitilä annettiin 8–16 mg kerran vuorokaudessa (keskimääräinen annos 12 mg) 4937:lle lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavalle vanhuspotilaalle (ikä 70–89 vuotta; yli 80-vuotiaiden osuus 21 %). Potilaita seurattiin keskimäärin 3,7 vuotta. Potilaat saivat kandesartaania tai lumelääkettä, ja tarvittaessa lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Ensisijaisessa 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 distaaliossa 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, ekstraselulaarinessen 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 Canderion Comp -valmiste saa aikaan annoksesta riippuvaisen ja pitkään kestäväen valtimoverenpaineen laskun ilman sydämen syketaajuuden reflektorista kasvua. Vakavaa tai liiallista ensimmäiseen annokseen liittyvää hypotensiota tai hoidon lopettamisen jälkeistä rebound-ilmiotä ei ole todettu esiintyvän. Canderion Comp -valmisteen kerta-annoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvassa hoidossa verenpainetta alentava hoitovaste saavutetaan pääosin neljässä viikossa, ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Canderion Comp -valmisteella saadaan kerran vuorokaudessa käytettynä tehokas ja tasainen verenpaineen lasku 24 tunnin ajaksi, ja annosten välillä todetun suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa kandesartaani/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä 16 mg/12,5 mg kerran vuorokaudessa alensi verenpainetta merkitsevästi enemmän ja potilaat saavuttivat useammin verenpaineen hoitotavoitteen kuin kerran vuorokaudessa käytetty losartaani/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä 50 mg/12,5 mg.

Satunnaistetuissa kaksoissokkotutkimuksissa haittavaikutuksia, etenkin yskää, esiintyi vähemmän kandesartaani/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoitoa 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 merkitsevästi tehokkaampia kuin vastaavat lääkeaineet yksinään käytettynä.

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n 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-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen 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 käsitettäisiin 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 (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

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

Imeytyminen ja jakautuminen

Kandesartaanisileksiili

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

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

Hydroklooritiatsidi

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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaanisileksiili

Kandesartaani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja 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 yhdistelmähoitossa 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 glomerularisuodatuksen

että aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Suun kautta otetun ¹⁴C-merkityn kandesartaanisileksitiiliannoksen jälkeen virtsaan erittyy noin 26 % annoksesta kandesartaanina ja 7 % inaktiivisena metaboliittina ja vastaavasti ulosteeseen 56 % annoksesta kandesartaanina ja 10 % inaktiivisena metaboliittina.

Hydroklooritiatsidi

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

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Kandesartaanisileksitiili

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

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

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

Hydroklooritiatsidi

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhdistelmähoidolla ei todettu uusia laadullisia toksisia vaikutuksia verrattuna molempien yhdistelmässä käytettyjen aineiden monoterapiaan. Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa kandesartaanin suuret annokset vaikuttivat hiirien, rottien, koirien ja apinoiden munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten tubulusten regeneraatio, dilataatio ja basofilia; kohonneet plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet) voivat olla seurausta verenpaineen alenemisen vuoksi muuttuneesta munuaisten perfuusiosta. Hydroklooritiatsidin lisääminen voimistaa kandesartaanin munuaistoksisuutta. Kandesartaani indusoi myös jukstakglomerulaarisolujen 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
Hydroksiipropyyliselluloosa (E 463)
Karmelloosikalsium
Magnesiumalumiinimetasilikaatti
Punainen rautaoksidi (E 172) (vain 16 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg)
Keltainen rautaoksidi (E 172) (vain 16 mg/12,5 mg, 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg)
Propyleeniglykoli
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

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

Pakkauskoost:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.3.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.6.2020