

## 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 kandesartaanisileksetiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Jokainen tabletti sisältää enintään 0,36 mg natriumia.

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 kandesartaanisileksetiili- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelua Candestad Comp -annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Hoidon alkuvaiheessa suositellaan annostitrausta Candestad Comp -valmisteen sisältämällä lääkeaineilla (kandesartaanisileksetiiliin 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 kandesartaanisileksetiiliannos ennen siirtymistä. Candestad Comp -valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksetiili- 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***

### *Iäkkäät potilaat*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita varten.

### *Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia*

Kandesartaanisileksetiiliannoksen titraamista suositellaan potilaille, joilla on olemassa hypotension riski. Tällaisia potilaita ovat esim. henkilöt, joiden epäillään olevan hypovoleemisia (kandesartaanisileksetiilin 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*

Kandesartaanisileksetiilin 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 varotoimet**

### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto*

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

Jos kaksoisestohoittoa 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*

Reniini-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 asianmukaisiksi 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 toimintakohteita.

Hydroklooritiatsidi lisää kaliumin erittymistä virtsaan annoksesta riippuvaisella tavalla, mikä puolestaan voi johtaa hypokalemiaan. Tämä hydroklooritiatsidin vaikutus näyttää olevan vähäisempi silloin, kun hydroklooritiatsidia käytetään yhdessä kandesartaanisileksetiilin 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).

Kandesartaanisileksetiilihoito 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 (trimetopriini/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 tiatsidihoidon 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 verisuonitonisuus 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, atotemiaa, 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).

### *Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä*

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

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

### Candestad Comp -tabletit sisältävät laktoosia ja natriumia

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **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/levonorgestreeeli), glibenklamidi ja nifedipiini. Minkäänlaisia kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita näiden lääkeaineiden kanssa ei ole todettu.

Hydroklooritiatsidin kaliumvajetta aiheuttavan vaikutuksen voidaan olettaa voimistuvan muiden kaliumin eritystä 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 seurantaa suositellaan, kun Candestad Comp -valmistetta annetaan tällaisten lääkeaineiden sekä seuraavien, kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkeaineiden kanssa:

- Ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokiniidiini, 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 seurantaa.

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 seurantaa 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 tyhjenemisenopeutta.

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 pressoriaineille (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, trisyklisten 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 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.

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 hyperkalemiata). (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 keskosenä syntyneiden rintaruokintaa.

#### *Hydroklooritiatsidi:*

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suurina annoksina käytettynä tiatsidit voivat aiheuttaa voimakkaan diureesin, mikä voi heikentää maidontuotantoa. Candestad Comp -valmisteen käyttöä imetysaikana 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**

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

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

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

Kohdan 4.8 kaikissa taulukoissa käytetyt esiintyvyydet ovat määritelty 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
	Tuntematon	ripuli
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	selkävivot, nivelkivot, lihaskivot
Munuaiset ja virtsatiet	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>
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)	Tuntematon	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos	Harvinaiset	leukopenia, neutropenia/agranulosytoosi, trombosytopenia, aplastinen anemia, luuydin depressio, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleiset	hyperglykemia, hyperurikemia, elektrolyytitasapainohäiriöt (mukaan lukien hyponatremia ja hypokalemia)
Psyykkiset häiriöt	Harvinaiset	unihäiriöt, masennus, levottomuus
Hermosto	Yleiset	pyörryttävä olo, huimaus
	Harvinaiset	parestesiat
Silmät	Harvinaiset	ohimenevä näön hämärtyminen
	Tuntematon	Äkillinen likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	Harvinaiset	sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Melko harvinaiset	ortostaattinen hypotensio
	Harvinaiset	nekrotisoiva angitti (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinaiset	hengitysvaikeudet (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinaiset	ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, mahaärsytys, ripuli, ummetus
	Harvinaiset	pankreatiitti
	Tuntematon	ripuli
Maksa ja sappi	Harvinaiset	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen ikterus)
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinaiset	ihottuma, urtikaria, valoherkkyysoireet
	Harvinaiset	toksinen epidermaalinen nekrolyysi
	Tuntematon	Systeeminen lupus erythematosus, kutaaninen lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinaiset	lihasspasmit
Munuaiset ja virtsatie	Yleiset	glykosuria
	Harvinaiset	munuaisten toimintahäiriöt ja interstitiaalinen nefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	heikotus
	Harvinaiset	kuume
Tutkimukset	Yleiset	kohonneet kolesterolin ja triglyseridit
	Harvinaiset	veren ureatyppi- (BUN) ja

		seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen
--	--	--

### *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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 kandesartaanisileksetiilin tärkein yliannostuksen oire lienee oireinen hypotensio ja heitehuimaus. Yksittäisissä yliannostustapauksissa (joissa potilaat ovat ottaneet jopa 672 mg kandesartaanisileksetiiliä) potilaat ovat toipuneet ilman jälkiseuraamuksia.

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

### 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 keittosuolaliuosinfuusion 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

patogeneesissa. 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

Kandesartaanisileksetiili 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 kliinisisä tutkimuksissa kandesartaanisileksetiiliä käyttäneillä potilailla esiintyi vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä käyttäneillä. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita sellaisia hormoni reseptoreita 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)

kandesartaanisileksetiiliannosten 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 kandesartaanisileksetiiliä 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 distaalisisessa 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 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 Candestad Comp -valmiste aikaansaa annoksesta riippuvan ja pitkään kestävä 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 aikaisiksi 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 merkitsevästi enemmän ja hallitsi merkitsevästi useampien potilaiden sairautta kuin kerran vuorokaudessa käytetty losartaanin ja hydroklooritiatsin 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, kandesartaanisileksetiiliin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä 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 tehokkaammat kuin vastaavat lääkeaineet yksinään käytettyinä.

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmin toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 1 975 potilasta, joiden hoitotasapaino ei ollut optimaalinen kerran vuorokaudessa käytetyllä kandesartaanisileksetiiliin 32 mg:n annoksella, hydroklooritiatsidin 12,5 mg:n tai 25 mg:n lisääminen hoitoon auttoi alentamaan verenpainetta lisää. Kandesartaanisileksetiiliin ja hydroklooritiatsidin 32 mg:n/25 mg:n yhdistelmä oli merkitsevästi 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.

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

Toistaiseksi ei ole tietoa kandesartaanisileksetiili-/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.

#### *Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä*

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja

ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\,000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyöpän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~ 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 Farmakokinetiikka

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

### Imeytyminen ja jakautuminen

#### *Kandesartaanisileksetiili*

Suun kautta otettu kandesartaanisileksetiili muuntuu lääkkeen oton jälkeen aktiiviseksi muodokseen, kandesartaaniksi. Kandesartaanin absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otetusta, kandesartaanisileksetiiliä sisältävästä oraaliuoksesta on noin 40 %. Tablettimuotoisen lääkkeen suhteellinen hyötyosuus verrattuna saman annoksen antavaan oraaliuokseen 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

#### *Kandesartaanisileksetiili*

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 isoentsyymeistä 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 kandesartaanisileksetiiliä annetaan yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa. Kandesartaanin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa 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 kandesartaanisileksetiiliannoksesta 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 kandesartaanisileksetiilin kanssa. Hydroklooritiatsidin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa sen enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

#### Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

##### *Kandesartaanisileksetiili*

Ikäkkäillä (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 ikäkkäillä 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, kohonneet 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 merkitsevästi 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 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC-PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset.

*Pakkauskoot:*

7, 7 x 1 (yksittäispakattu), 10, 10 x 1 (yksittäispakattu), 14, 14 x 1 (yksittäispakattu), 28, 28 x 1 (yksittäispakattu), 30, 30 x 1 (yksittäispakattu), 50, 50 x 1 (yksittäispakattu), 56, 56 x 1 (yksittäispakattu), 90, 90 x 1 (yksittäispakattu), 98, 98 x 1 (yksittäispakattu), 100, 100 x 1 (yksittäispakattu), 112, 112 x 1 (yksittäispakattu), 126, 126 x 1 (yksittäispakattu), 140, 140 x 1 (yksittäispakattu), 154, 154 x 1 (yksittäispakattu), 168, 168 x 1 (yksittäispakattu), 182, 182 x 1 (yksittäispakattu), 196, 196 x 1 (yksittäispakattu) 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**

28617

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.01.2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.03.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.9.2019

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