

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 8 mg/12,5 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksetiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.  
Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 16 mg/12,5 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksetiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.  
Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 32 mg/12,5 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksetiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.  
Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 32 mg/25 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksetiiliä ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	8 mg/12,5 mg	16 mg/12,5 mg	32 mg/12,5 mg	32 mg/25 mg
Laktoosi	73,06	65,46	142,79	130,91

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 8 mg/12,5 mg tabletit ovat valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 16 mg/12,5 mg tabletit ovat hennon vaaleanpunaisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 32 mg/12,5 mg tabletit ovat kellertävän valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 32 mg/25 mg tabletit ovat hennon vaaleanpunaisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka –valmiste on tarkoitettu:

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus hypertensiossa

Suosittelu Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Erillisten vaikuttavien aineiden (kandesartaanisileksetiilin ja hydroklooritiatsidin) annostitrausta suositellaan. Monoterapiasta suoraan Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -hoitoon siirtymistä voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kandesartaanisileksetiilin annostitrausta suositellaan, kun siirrytään pois hydroklooritiatsidimonoterapiasta. Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksetiili- tai hydroklooritiatsidihoidolla tai Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen alhaisimmilla annoksilla.

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

### Erityisryhmät

#### *Äkkäät*

Annosta ei tarvitse muuttaa äkkäille potilaille.

#### *Intravaskulaarinen hypovolemia*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kandesartaanisileksetiilin annostitrausta suositellaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea krooninen maksasairaus. Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi (ks. kohta 4.3).

### Pediatriset potilaat

Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaalle nuorille ja lapsille ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta. Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmiste voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman. Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen. Samanaikaisen hydroklooritiatsidin käytön ja ruokailun ei ole havaittu aiheuttavan kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia.

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamidijohdannaisille lääkeaineille. Hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdannainen lääkeaine.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA)
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi
- Vaikeahoitoinen hypokalemia ja hyperkalsemia
- Kihti

- Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -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 kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

##### Munuaisten vajaatoiminta

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

##### Munuaisensiirto

Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen 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 kreatiinipitoisuuksia potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan munuaisen valtimon ahtauma.

##### Intravaskulaarinen hypovolemia

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

##### Anestesia ja kirurgiset toimenpiteet

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

##### Maksan vajaatoiminta

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

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

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

##### Primaarinen hyperaldosteronismi

Verenpainelääkkeet, jotka vaikuttavat estämällä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää, eivät yleensä tehoa potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi. Siksi Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

#### Elektrolyyttitasapainon häiriö

Seerumin elektrolyytit tulee määrittää säännöllisesti asianmukaisin aikavälein. Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan luettuna, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriötä (hyperkalsemia, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia ja hypokloreeminen alkaloosi). Tiatsididiureetit voivat vähentää virtsan kalsiumineritystä ja aiheuttaa ajoittaista lievää seerumin kalsiumpitoisuuksien kohoamista. Merkittävä hyperkalsemia voi olla merkki piilevästä hyperparatyreoosista. Tiatsidien käyttö tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Hydroklooritiatsidi lisää annoksesta riippuen virtsan kaliumineritystä, mikä voi johtaa hypokalemiaan. Tämä hydroklooritiatsidin vaikutus näyttää olevan vähäisempää silloin, kun hydroklooritiatsidia käytetään yhdessä kandesartaanisileksetiilin 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).

Kandesartaanisileksetiilihoito voi aiheuttaa hyperkalemiaa erityisesti, jos potilaalla on sydämen ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen samanaikainen käyttö ACE:n estäjien, aliskireenin, kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien tai suolan korvikkeiden tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuuksia (esim. hepariininatrium, trimetopiimi-sulfametoksasoli -lääkeyhdistelmä), voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista. Kaliumpitoisuuksia tulee seurata tarpeen mukaan. Tiatsidien on osoitettu lisäävän virtsan magnesiumineritystä, mikä voi aiheuttaa hypomagnesemiaa.

#### Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

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

#### Valoherkkyys

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

#### 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 verisuonitonius ja munuaisten toiminta on tämän järjestelmän aktiivisuudesta erityisen riippuvainen (esim. potilaat, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaissairaus kuten munuaisvaltimon ahtauma). Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen. Hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa yliherkkyysreaktioita riippumatta siitä, onko potilaalla aiemmin ollut allergioita tai keuhkoastmaa. Tällaiset reaktiot ovat kuitenkin todennäköisempiä potilailla, joilla on tällainen potilashistoria. SLE-taudin puhkeamista tai sen pahenemista on raportoitu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Muiden verenpainelääkkeiden käyttö voi voimistaa Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen antihypertensiivistä vaikutusta.

Tämän valmisteen apuaineena on käytetty laktoosia, joten sitä ei pidä käyttää harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, täydellistä laktaasin puutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastaville potilaille.

### 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).

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

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

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

Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, suolan korvikkeiden kanssa tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuuksia (esim. hepariininatrium, trimetopiimi-sulfametoksasoli - lääkeyhdistelmä), voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista. Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

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

- Ryhmän IA 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 lääkkeet (esim. bepridili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini iv, halofantriini, ketanseriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini laskimoon annettuna)

Palautuvaa seerumin litiumpitoisuuksien kohoamista ja toksisuutta on raportoitu litiumin ja angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien tai hydroklooritiatsidin samanaikaisessa käytössä. Samanlaista vaikutusta on raportoitu myös angiotensiini II -reseptorin salpaajilla.

Kandesartaanisileksetiilin ja hydroklooritiatsidin käyttöä litiumin kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, seerumin litiumtasoa on seurattava tarkoin.

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

Kuten ACE:n estäjienkin yhteydessä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikkenemisen ja mahdollisen akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä ja nostaa seerumin kaliumpitoisuuksia erityisesti potilailla, joilla on jo ennestään huonontunut munuaistoiminta. Yhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäille potilaille.

Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä, ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkityksen aloituksen yhteydessä sekä määrävälein sen jälkeen.

Tulehduskipulääkkeet heikentävät hydroklooritiatsidin diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kolestipoli tai kolestyramiini vähentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

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

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

Tiatsidit voivat lisätä beeta-salpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

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

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Tiatsidit voivat alentaa sytotoksisten lääkkeiden (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) erittymistä munuaisten kautta ja näin voimistaa niiden myelosuppressiivisia 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 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 syklosporiinilla 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 verrattuna vain yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

## **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 aloitettava muu lääkitys.

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

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

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

#### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden aikana, erityisesti ensimmäisellä raskauskolmanneksella, on vain rajallista tietoa. Eläinkokeista saadut tiedot eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin käyttö toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella voi sen farmakologiseen vaikutusmekanismiin perustuen vaarantaa sikiön ja istukan välisen verenkierron ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle mm. keltatautia, elektrolyytitasapainon häiriöitä ja trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei saa käyttää raskaudenaikaisen edeeman, hypertension tai pre-eklampsian hoitoon, sillä se voi pienentää plasmatilavuutta ja aiheuttaa istukan hypoperfuusioriskin ilman myönteistä vaikutusta taudinkulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei tule käyttää essentiellin hypertension hoitoon raskaana oleville naisille paitsi harvoissa tilanteissa, joissa mitään muuta hoitoa ei voida käyttää.

#### Imetys

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

Koska ei ole olemassa tietoa Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa

##### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suurina annoksina käytettynä tiatsidit voivat aiheuttaa voimakkaan diureesin, mikä voi heikentää maidontuotantoa.

Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmistetta käytetään imetyksen aikana, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta.



#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka –valmisteella tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset olivat lieviä ja ohimeneviä. Hoidon keskeytyksiä haittavaikutusten vuoksi oli Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteella (2,3-3,3 %) saman verran kuin lumelääkkeellä (2,7-4,3 %).

Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset rajoittuivat aikaisemmin kandesartaanisileksetiilin ja/tai hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä raportoituihin haittavaikutuksiin.

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

Kappaleen 4.8 taulukoissa käytetyt esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

- hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )
- hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ )
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

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

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia, neutropenia/agranulosytoosi, trombositopenia, aplastinen anemia luuydinsuppressio, hemolyytinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen	Hyperglykemia, hyperurikemia, elektrolyytitasapainon häiriöt (mukaan lukien hyponatremia ja hypokalemia)
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Uihäiriöt, masennus, levottomuus
Hermosto	Yleinen	Pyöräytyminen, huimaus
	Harvinainen	Parestesia
Silmät	Harvinainen	Ohimenevä näön sumeneminen
	Tuntematon	Akillinen liikenäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Melko harvinainen	Ortostaattinen hypotensio
	Harvinainen	Nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Hengitysvaikeudet (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Anoreksia, ruokahaluttomuus, mahaäräily, ripuli, ummetus
	Harvinainen	Pankreatiitti
Maksa ja sappi	Harvinainen	Keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Ihottuma, urtikaria, valoherkkyysoireet
	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 triglyseridiarvojen kohoaminen
	Harvinainen	Veren ureatyppi-(BUN) ja seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 tärkein kandesartaanisileksetiilin yliannostuksen oire on oireinen hypotensio ja huimaus. Yksittäisissä yliannostustapauksissa (jopa 672 mg kandesartaanisileksetiiliä) potilas toipui ilman haittavaikutuksia.

Hydroklooritiatsidin yliannostuksen selvin merkki on akuutti neste- ja elektrolyyttihukka. Oireita voivat olla huimaus, hypotensio, jano, takykardia, kammioarytmiat, sedaatio/tajunnan heikkeneminen ja lihaskrampit.

### Hoito

Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen yliannosteluun liittyviä erityisohjeita ei ole, mutta alla mainittuja toimenpiteitä suositellaan yliannostelutapauksissa.

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat 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

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

Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin (ACE) tai muihin entsyymijärjestelmiin, jotka tavallisesti liittyvät ACE:n estäjien käyttöön. Angiotensiini II –reseptorin salpaajat eivät yleensä aiheuta yskää, koska niillä ei ole mitään vaikutusta kiniinien hajoamiseen tai muiden aineiden, kuten substanssi P:n metaboliaan. Kandesartaanisileksetiilillä ja ACE:n estäjillä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksetiilillä 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 lisää annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoja ja vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kandesartaanisileksetiilin vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), jossa kandesartaanisileksetiiliiä annettiin 8-16 mg kerran vuorokaudessa (keskimääräinen annos 12 mg) 4937:lle lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavalle vanhuspotilaalle (ikä 70-89 vuotta; yli 80-vuotaiden osuus: 21 %). Potilaita seurattiin keskimäärin 3,7 vuotta. Potilaat saivat kandesartaania tai lumelääkettä, ja tarvittaessa lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Ensisijaisessa päätetapahtumassa eli merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (kardiovaskulaarikuolleisuuden, ei-fataalin aivohalvauksen ja ei-fataalin sydäninfarktin) esiintymisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kandesartaania saavien ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89; 95 % CI 0,75–1,06; p=0,19).

Hydroklooritiatsidi estää natriumin aktiivista takaisinimeytymistä pääasiassa distaaliossa munuaistiehyessä ja lisää natriumin, kloridin ja veden eritystä. Munuaisten kautta tapahtuvan kaliumin ja magnesiumin erityksen lisääntyminen on annoksesta riippuvaa, kun taas kalsium imeytyy suurelta osin takaisin. Hydroklooritiatsidi pienentää plasmavolyymia, ekstrasellulaariseen määrään ja sydämen minuuttitilavuutta sekä laskee verenpainetta. Pitkäaikaishoidossa ääreisvastuksen heikkeneminen edistää verenpaineen laskua.

Laajat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäaikaishoito hydroklooritiatsidilla vähentää kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riskiä.

Kandesartaani ja hydroklooritiatsidi lisäävät toistensa antihypertensiivistä vaikutusta.

Hypertensiivisillä potilailla Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmiste aikaansaa annoksesta riippuvan ja pitkään kestävänsä valtimoverenpaineen laskun ilman sydämen syketaajuuden reflektorista kasvua. Vakavaa tai liiallista ensimmäisen annokseen liittyvää hypotensiota tai hoidon lopettamisen jälkeistä rebound-ilmiötä ei ole todettu esiintyvän. Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen kerta-annoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvasa hoidossa verenpainetta laskeva hoitovaste saavutetaan pääosin neljässä viikossa, ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -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 Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka 16 mg/12,5 mg -valmisteen käyttö kerran vuorokaudessa alensi verenpainetta merkitsevästi enemmän ja hallitsi merkitsevästi useampien potilaiden sairautta kuin kerran vuorokaudessa käytetty losartaani/hydroklooritiatsidi 50 mg/12,5 mg yhdistelmä. Satunnaistetuissa kaksoissokkotutkimuksissa haittavaikutuksia, etenkin yskää, esiintyi vähemmän Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -hoidon aikana kuin ACE:n estäjä- ja hydroklooritiatsidiyhdistelmähoitojen aikana.

Kahdessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, joissa oli mukana 275 ja 1524 satunnaistettua potilasta, Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen 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 kandesartaanisileksetiilin 32 mg:n annoksella, hydroklooritiatsidin 12,5 mg:n tai 25 mg:n lisääminen hoitoon auttoi alentamaan verenpainetta lisää. Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen 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.

Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen teho on sama iästä ja sukupuolesta riippumatta.

Toistaiseksi ei ole tietoa Candesartan/Hydrochlorthiazide Krka -valmisteen 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 tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 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 tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

### Imeytyminen ja jakautuminen

#### *Kandesartaanisileksetiili*

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

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

### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, ja sen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 %. Samanaikainen ruoan nauttiminen lisää imeytymistä noin 15 %. Hyötyosuus voi laskea potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja vaikea turvotus. Noin 60 % hydroklooritiatsidista sitoutuu plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on noin 0,8 l/kg.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

#### *Kandesartaanisileksetiili*

Kandesartaani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja sapen kautta, ja vain pieni määrä eliminoituu maksametabolian kautta (CYP2C9). Käytävissä olevien yhteisvaikutustutkimuksien 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 kandesartaanisileksetiiliä otetaan yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa. Kandesartaanin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

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

### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidi ei 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 enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

### Erityisryhmien farmakokinetiikka

#### *Kandesartaanisileksetiili*

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

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

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

### *Hydroklooritiatsidi*

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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; kohonnut plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet) voivat olla seurausta verenpaineen alentumisen vuoksi muuttuneesta munuaisten perfuusiosta. Hydroklooritiatsidin lisääminen voimistaa kandesartaanin munuaistoksisuutta. Kandesartaani indusoi myös jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa. Muutosten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista, ja niillä oletetaan olevan vähäinen kliininen merkitys.

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

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

Kummankaan aineen ei osoitettu olevan karsinogeeninen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### 8 mg/12,5 mg:

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Hydroksipropyylise lluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Karmelloosikalsium  
Makrogoli 8000

#### 16 mg/12,5 mg:

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Hydroksipropyylise lluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Karmelloosikalsium  
Makrogoli 8000  
Punainen rautaoksidi (E172)

#### 32 mg/12,5 mg:

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Hydroksipropyylise lluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Karmelloosikalsium

Makrogoli 8000  
Keltainen rautaoksidi (E172)

32 mg/25 mg:  
Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Hydroksipropyylise lluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Karmelloosikalsium  
Makrogoli 8000  
Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tabletit, jotka on pakattu PVC/PVDC- alumiinifolioläpipainopakkauksiin:  
Säilytä alle 30°C.

Tabletit, jotka on pakattu laminoituihin OPA/alumiini/PVC- alumiinifolioläpipainopakkauksiin:  
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Pakkaus koot (PVC/PVDC- alumiinifolioläpipainopakkaus ja kotelo): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tablettia.

Pakkaus koot (laminoitu OPA/alumiini/PVC- alumiinifolioläpipainopakkaus ja kotelo) 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

8 mg/12,5 mg: 28011  
16 mg/12,5 mg: 28012  
32 mg/12,5 mg: 28013  
32 mg/25 mg: 28014



**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.9.2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.7.2018