

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serbeca 8 mg/12,5 mg tabletit  
Serbeca 16 mg/12,5 mg tabletit  
Serbeca 32 mg/12,5 mg tabletit  
Serbeca 32 mg/25 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Serbeca 8 mg/12,5 mg tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksiitiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.  
Yksi Serbeca 16 mg/12,5 mg tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksiitiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.  
Yksi Serbeca 32 mg/12,5 mg tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksiitiiliä ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.  
Yksi Serbeca 32 mg/25 mg tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksiitiiliä ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi Serbeca 8 mg/12,5 mg tabletti sisältää 117,30 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi Serbeca 16 mg/12,5 mg tabletti sisältää 109,30 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi Serbeca 32 mg/12,5 mg tabletti sisältää 231,10 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi Serbeca 32 mg/25 mg tabletti sisältää 218,60 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Serbeca 8 mg/12,5 mg tabletti: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, jonka toisella puolella on jakouurre sekä merkintä CH8.

Serbeca 16 mg/12,5 mg tabletti: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, jonka toisella puolella on jakouurre sekä merkintä CH16.

Serbeca 32 mg/12,5 mg tabletti: valkoinen, soikea, kaksoiskupera, 12 mm x 7 mm, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja toisella puolella merkintä 32/12.

Serbeca 32 mg/25 mg tabletti: valkoinen, soikea, kaksoiskupera, 12 mm x 7 mm, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja toisella puolella merkintä 32/25.

Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Serbeca on tarkoitettu:

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suositteltu Serbeca-annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Erillisten vaikuttavien aineiden (kandesartaanisileksiitiilin ja hydroklooritiatsidin) annostitrausta suositellaan. Monoterapiasta suoraan Serbeca-hoitoon siirtymistä voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kandesartaanisileksiitiilin annostitrausta suositellaan, kun siirrytään pois hydroklooritiatsidimonoterapiasta. Serbeca-valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksiitiili- tai hydroklooritiatsidihoidolla tai Serbeca-valmisteen alhaisimmilla annoksilla (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

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

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

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

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

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

Loop-diureettien käyttöä suositellaan näille potilaille tiatsidien sijasta. Kandesartaanisileksiitiilin annostitrausta suositellaan ennen Serbeca-valmisteen käyttöä potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta (BSA)). (Kandesartaanisileksiitiilin suositeltu aloitusannos on 4 mg näille potilaille.)

Serbeca-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*

Kandesartaanisileksiitiilin annostitrausta suositellaan ennen Serbeca-valmisteen käyttöä potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (kandesartaanisileksiitiilin suositeltu aloitusannos on 4 mg näille potilaille).

Serbeca-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai

kolestaasi (ks. kohta 4.3).

#### Pediatriset potilaat

Serbeca-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiaille nuorille ja lapsille ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Serbeca-tabletit 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  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ BSA}$ ).
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi
- Vaikeahoitoinen hypokalemia ja hyperkalsemia.
- Kihti.
- Serbeca-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Munuaisten vajaatoiminta/munuaisensiirto*

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

Serbeca-valmisteen käytöstä potilaille, joille on hiljattain tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

#### *Munuaisvaltimon ahtauma*

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

#### *Intravaskulaarinen hypovolemia*

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

#### *Anestesia ja kirurgiset toimenpiteet*

Hypotensiota voi reniini-angiotensiinijärjestelmän salpauksen vuoksi esiintyä anestesian ja kirurgisen toimenpiteen aikana potilailla, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin salpaajilla. Hyvin harvoin

hypotensio voi olla niin vaikea, että tarvitaan laskimonsisäistä nesteytystä ja/tai vasopressoreiden käyttöä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

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

Kuten muidenkin vasodilataattoreiden 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 Serbeca-valmistetta ei suositella tälle potilasryhmälle.

#### *Elektrolyyttitasapainon häiriöt*

Seerumin elektrolyytit tulee määrittää säännöllisesti asianmukaisin aikavälein. Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan luettuna, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (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 kandesartaanisileksiitiilin 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).

Kandesartaanisileksiitiilihoito voi aiheuttaa hyperkalemiaa erityisesti, jos potilaalla on sydämen ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Serbeca-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, kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)), 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. Serbeca - 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

valoherkkyysoireita esiintyy, hoidon lopettamista suositellaan. Jos hoidon jatkaminen on välttämätöntä, on suositeltavaa suojata auringolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle alttiina olevat ihoalueet.

#### *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 aikakin 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).

#### *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.

#### *Yleistä*

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden (myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien) käytön yhteydessä on esiintynyt akuuttia hypotensiota, atsoemiaa, oliguriaa ja harvoin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa potilailla, joiden verisuonitonisuus 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 yliherkkyysoireita riippumatta siitä, onko potilaalla aiemmin ollut allergioita tai keuhkoastmaa. Tällaiset reaktiot ovat kuitenkin todennäköisempiä potilailla, joilla on tällainen potilashistoria.

Systeemisen punahukan pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Muiden verenpainelääkkeiden käyttö voi voimistaa Serbeca-valmisteen antihypertensiivistä vaikutusta.

#### *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).

*Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma*

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusioon ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita ovat näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja oireet ilmenevät tyypillisesti lääkehoidon aloittamista seuraavien tuntien tai viikkojen kuluessa. Hoitamattomana äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkehoidon lopettaminen mahdollisimman nopeasti. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittymisessä.

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

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

Seuraavia yhdisteitä on tutkittu kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa: varfariini, digoksiini, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (esim. etinyyliestradioli/levonorgestreeli), 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, bentsyylipenisilliinatriumin, salisyylihappojohdosten, steroidien, adrenokortikotropiinin) vaikutuksesta.

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

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

- ryhmän Ia rytmihäiriöiden lääkkeet (esimerkiksi kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriöiden lääkkeet (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 iv).

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.

Kandesartaanisileksitiilin 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, asetyyლისისყილიჰონ (> 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. Näiden lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaan riittävästä nesteyttämisestä tulee huolehtia. Lisäksi on syytä harkita munuaistoiminnan seuranta hoidon alkuvaiheessa ja määrääjain hoidon jatkuessa.

Tulehduskipulääkkeet heikentävät hydroklooritiatsidin diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

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).

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 tyhjenemisoikeutta.

Tiatsidit saattavat 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 maitohapposidoosille.

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

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

Samanaikainen siklosporiinihoito voi lisätä hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden vaaraa.

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole

vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

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

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 elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytysten 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 Serbeca-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Serbeca-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

#### *Hydroklooritiatsidi:*

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret titsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Serbeca-valmisteen käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos Serbeca-valmistetta käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

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

Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä joskus Serbeca-hoidon aikana.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Kandesartaanisileksitiilillä/hydroklooritiatsidilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset olivat lieviä ja ohimeneviä. Hoidon keskeytyksiä haittavaikutusten vuoksi oli kandesartaanisileksitiilillä/hydroklooritiatsidilla (2,3–3,3 %) saman verran kuin lumelääkkeellä (2,7–4,3 %).

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

Alla olevassa taulukossa esitettyjä haittavaikutuksia on raportoitu kandesartaanisileksitiilin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Verenpainepotilaita koskevassa kliinisen tutkimustiedon yhdistetyssä analyysissä kandesartaanisileksitiilin 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</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	Heitehuimaus/kiertohuimaus, 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 virtsatiet	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>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)	Tuntematon	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri- ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia, neutropenia/agranulosytoosi, trombosytopenia, aplastinen anemia, luuydinsuppressio, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperglykemia, hyperurikemia, elektrolyytitasapainon häiriöt (mukaan lukien hyponatremia ja hypokalemia)
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Unihäiriöt, masennus, levottomuus
Hermosto	Yleinen Harvinainen	Pyörrytys, kiertohuimaus Parestesia
Silmät	Harvinainen Tuntematon	Ohimenevä näön sumeneminen Suonikalvon effuusio, akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma
Sydän	Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Melko harvinainen Harvinainen	Posturaalinen hypotensio nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Hengitysvaikeudet (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen Harvinainen	Anoreksia, ruokahaluttomuus, mahaärsytys, ripuli, ummetus Haimatulehdus
Maksa ja sappi	Harvinainen	Keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen Harvinainen  Tuntematon	Ihottuma, urtikaria, valoherkkyysoireet Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Systeeminen lupus erythematosus, kutaanisen lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Lihasspasmit
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen Harvinainen	Glukosuria Munuaisten vajaatoiminta ja interstitiaalinen nefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen  Harvinainen	Heikotus  Kuume

Tutkimukset	Yleinen Harvinainen	Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoaminen Veren ureatyyppi- (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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet*

Farmakologiselta kannalta tärkein kandesartaanisileksiitiiliyliannostuksen oire on oireinen hypotensio sekä huimaus. Yksittäisissä yliannostustapauksissa (jopa 672 mg kandesartaanisileksiitiiliä) potilas toipui ilman haittavaikutuksia.

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

### *Hoito*

Serbeca-valmisteen yliannosteluun liittyviä erityisohjeita ei ole, mutta alla mainittuja toimenpiteitä suositellaan yliannostelutapauksissa.

Tarvittaessa on harkittava oksennuttamista tai vatsahuuhtelua. Oireenmukainen hoito tulisi aloittaa, jos symptomaattista hypotensiota esiintyy. Elintoimintoja tulisi seurata. 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 + diureetit, ATC-koodi: C09DA06

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 patogeenisissa. 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.

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

Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin (ACE) tai muihin entsyymijärjestelmiin, jotka tavallisesti liittyvät ACE:n estäjien käyttöön. Angiotensiini II -reseptorisalpaajat eivät yleensä aiheuta yskää, koska niillä ei ole mitään vaikutusta kiniinien hajoamiseen tai muiden aineiden, kuten substanssi P:n, metaboliaan. Kandesartaanisileksitiilillä ja ACE:n estäjillä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksitiiliä saaneilla potilailla esiintyi vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä saaneilla. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. AT<sub>1</sub>-reseptorien salpaaminen lisää annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoja ja vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Kandesartaanisileksitiilin vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), jossa kandesartaanisileksitiiliä annettiin 8-16 mg kerran vuorokaudessa (keskimääräinen annos 12 mg) 4 937:lle lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavalle vanhuspotilaalle (ikä 70-89 vuotta; yli 80-vuotiaiden osuus: 21 %). Potilaita seurattiin keskimäärin 3,7 vuotta. Potilaat saivat kandesartaania tai lumelääkettä, ja tarvittaessa lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Ensisijaisessa 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 reabsorboituu suurelta osin. Hydroklooritiatsidi pienentää plasmavolyymia, ekstrasellulaarinessen 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 Serbeca-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. Serbeca-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. Serbeca-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 kandesartaanisileksiili/hydroklooritiatsidi 16 mg/12,5 mg -valmisteen käyttö kerran vuorokaudessa alensi verenpainetta merkitsevästi enemmän ja hallitsi merkitsevästi useampien potilaiden sairautta kuin kerran vuorokaudessa käytetty losartaani-/hydroklooritiatsi 50 mg/12,5 mg -yhdistelmä.

Satunnaistetuissa kaksoissokkotutkimuksissa haittavaikutuksia, etenkin yskää, esiintyi vähemmän kandesartaanisileksiili/hydroklooritiatsidihoidon aikana kuin ACE:n estäjä- ja hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoitojen aikana.

Kahdessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, joissa oli mukana 275 ja 1524 satunnaistettua potilasta, kandesartaanisileksiili-/hydroklooritiatsidiyhdistelmillä 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 kandesartaanisileksiilillä 32 mg:n annoksella, hydroklooritiatsidin 12,5 mg:n tai 25 mg:n lisääminen hoitoon auttoi alentamaan verenpainetta lisää. Kandesartaanisileksiiliin/hydroklooritiatsidin 32 mg:n/25 mg:n yhdistelmä oli merkitsevästi tehokkaampi kuin 32 mg:n/12,5 mg:n yhdistelmä, ja keskimääräinen verenpaineen lasku oli 16/10 mmHg ensin mainitulla yhdistelmällä ja 13/9 mmHg jälkimmäisellä yhdistelmällä.

Kandesartaanisileksiili-/hydroklooritiatsidiyhdistelmän teho on sama iästä ja sukupuolesta riippumatta.

Toistaiseksi ei ole tietoa kandesartaanisileksiili-/hydroklooritiatsidiyhdistelmän 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 tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

### Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

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

### Imeytyminen ja jakautuminen

#### *Kandesartaanisileksiitiili*

Suun kautta otetun annoksen jälkeen kandesartaanisileksiitiili muuttuu aktiiviseksi kandesartaaniksi. Kandesartaanin oraaliuokseen 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-prosenttisesti). 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

#### *Kandesartaanisileksiitiili*

Kandesartaani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja sapen kautta, ja vain pieni määrä eliminoituu maksametabolian kautta (CYP2C9). Käytettävissä 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 kandesartaanisileksiitiliä 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  $^{14}\text{C}$ -merkityn kandesartaanisileksiitiliannoksen 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 metaboloitu, ja se erittyy lähes muuttumattomana lääkkeenä glomerulaarisuodatuksen ja aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Hydroklooritiatsidin terminaalinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on noin 8 tuntia. Noin 70 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu virtsaan 48 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika (noin 8 tuntia) pysyy muuttumattomana, kun sitä käytetään yhdessä kandesartaanisileksiitilin kanssa. Hydroklooritiatsidin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

#### Erityisryhmien farmakokinetiikka

##### *Kandesartaanisileksiitili*

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 Serbecca-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

Yhdistelmähoitolla ei todettu uusia laadullisia toksisia vaikutuksia verrattuna molempien yhdistelmässä käytettyjen aineiden monoterapiaan. Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa kandesartaanin suuret annokset vaikuttivat hiirien, rottien, koirien ja apinoiden munuasiin 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

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Hydroksiipropyyliselluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti  
Trietyylisitraatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Tablettipurkki:  
Kesto aika tablettipurkin avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

*Serbeca 8 mg/12,5 mg ja 16 mg/12,5 mg tabletit:*

PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus

Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 ja 100 tablettia.

*Serbeca 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg tabletit:*

PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaus

HDPE-tablettipurkki, jossa on joko lapsiturvallinen kuivausainetta (piioksidigeeliä) sisältävä PP-kierrekorkki tai kuivausainetta (piioksidigeeliä) sisältävä PP-kierrekorkki.

*Pakkauskoot:*

Läpipainopakkaus: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 tablettia

Tablettipurkki: 30, 90, 250 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SanoSwiss UAB

Lvovo 25-701

LT-09320 Vilna

Liettua

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

8 mg/12,5 mg: 28718

16 mg/12,5 mg: 28717

32 mg/12,5 mg: 31065

32 mg/25 mg: 31066

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

8 mg/12,5 mg: 25.11.2011

16 mg/12,5 mg: 25.11.2011

32 mg/12,5 mg: 13.12.2013

32 mg/25 mg: 13.12.2013

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä:

Kaikki vahvuudet: 20.9.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.04.2021