

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candestad Comp 16 mg/12,5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Jokainen tabletti sisältää enintään 0,36 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Candestad Comp on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelu Candestad Comp -annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

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

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

Erityispotilasrymät

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita varten.

Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annostitrausta suositellaan potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min/1,73 m² BSA).

Candestad Comp -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

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

Pediatriset potilaat

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

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

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

Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

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

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamidijohdannaisille. Hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdannainen.
- raskauden toinen tai kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m² BSA)
- vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi
- vaikeahoitoinen hypokalemia ja hyperkalsemia
- kihti
- Candestad Comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (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 Candestad Comp -hoitoa (ks. kohta 4.3).

Munuaisensiirto

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

Munuaisvaltimon stenoosi

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

Intravaskulaarinen hypovolemia

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

Anestesia ja leikkaukset

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

Maksan vajaatoiminta

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

Aorta- ja mitraaliläppästenoosi (obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia)

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

Primaarinen hyperaldosteronismi

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

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

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

Tiatsididiureetit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja voivat aiheuttaa ajoittain ilmenevää, lievää kalsiumpitoisuuden kohoamista seerumissa. Huomattava hyperkalsemia voi olla

merkki piilevästä lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Tiatsidien käyttö on lopetettava ennen mahdollisia lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

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

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

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

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

Valoherkkyys

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

Yleistä

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

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

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

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

Raskaus

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

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 ultravioletisäteille 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 effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeenoton lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittymiselle.

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Candestad Comp -valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Candestad Comp -tabletit sisältävät laktoosia ja natriumia

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kolestipolin tai kolestyramiinin käyttö vähentää hydroklooritiatsidin imeytymistä.

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

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

Tiatsidit voivat lisätä beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

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

Tiatsidit voivat suurentaa amantadiinin aiheuttamien hättävien vaikutusten riskiä.

Tiatsidit voivat alentaa sytotoksisten lääkkeiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) 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 saattaa vähentää arteriaalista vastetta pressoriamiineille (esim. adrenaliinille), mutta ei kuitenkaan poista niiden pressorivaikutusta kokonaan.

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

Samanaikainen siklosporiinihoito voi lisätä hyperurikemian ja kihdille tyypillisten komplikaatioiden riskiä.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

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

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

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

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

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

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

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää turvotusten tai kohonneen verenpaineen hoitoon raskauden aikana tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

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

Hydroklooritiatsidi:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

b. Haittavaikutustaulukko

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

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

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleiset	hengitystieinfektiot
Veri ja imukudos	Hyvin harvinaiset	leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinaiset	hyperkalemia, hyponatremia
Hermosto	Yleiset	heitehuimaus/huimaus, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinaiset	yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinaiset	pahoinvointi
	Tuntematon	ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinaiset	maksaentsyymiarvojen nousu, muutokset maksan toiminnassa tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin harvinaiset	angioedeema, ihottuma, urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinaiset	selkäkivut, nivelkivut, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinaiset	munuaisten toimintahäiriöt, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tällaisille reaktioille alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4)

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

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)	Tuntematon	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos	Harvinaiset	leukopenia, neutropenia/agranulosytoosi, trombositopenia, aplastinen anemia, luuydindepressio, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	hyperglykemia, hyperurikemia, elektrolyyttitasapainohäiriöt (mukaan lukien hyponatremia ja hypokalemia)
Psyykkiset häiriöt	Harvinaiset	unihäiriöt, masennus, levottomuus
Hermosto	Yleiset	pyörryttävä olo, huimaus
	Harvinaiset	parestesiat
Silmät	Harvinaiset	ohimenevä näön hämärtyminen
	Tuntematon	Äkillinen likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio*
Sydän	Harvinaiset	sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Melko harvinaiset	ortostaattinen hypotensio
	Harvinaiset	nekrotisoiva angitti (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinaiset	hengitysvaikeudet (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema)
	Hyvin harvinaiset	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)*

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

* koskee hydroklooritiatsidia annoksesta riippumatta

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

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

Hoito

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

Tarvittaessa on harkittava potilaan oksennuttamista tai mahahuuhtelua. Oireenmukainen hoito ja elintoimintojen seuranta olisi aloitettava, jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei auta, lisätään plasmatilavuutta esim. isotonisen keittosuolaliuosinfuusion avulla. Sympatomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös käyttää, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät riitä.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Angiotensiini II on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän tärkein vasoaktiivinen hormoni, ja sillä on merkittävä osa verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja muiden kardiovaskulaaristen sairauksien patofysiologiassa. Sillä on myös merkitystä pääte-elinten hypertrofian ja vaurioiden patogeenisissa. 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 ahiolääke, joka nopeasti muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruuansulatuskanavassa aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi. Kandesartaani on AT₁-reseptoriselektiivinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja, joka sitoutuu lujasti reseptoriin ja irtaantuu siitä hitaasti. Sillä ei ole agonistista vaikutusta.

Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin (ACE) tai muihin sellaisiin entsyymijärjestelmiin, jotka tavallisesti liittyvät ACE:n estäjien käyttöön. Angiotensiini II -reseptorisalpaajat eivät yleensä aiheuta yskää, koska niillä ei ole mitään vaikutusta kiniinien hajoamiseen tai muiden aineiden, kuten substanssi P:n, metaboliaan. Kandesartaania ja ACE:n estäjiä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksetiiliä käyttäneillä potilailla esiintyi vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä käyttäneillä. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita sellaisia hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. Angiotensiini II (AT₁)-reseptorien salpaus lisää plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoja suhteessa annokseen ja vähentää aldosteronipitoisuutta plasmassa.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

ollut tilastollisesti merkittävä. Kandesartaania saaneiden ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89, 95 %:n CI 0,75–1,06, p = 0,19).

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

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

Kandesartaani ja hydroklooritiatsidi lisäävät toistensa antihypertensiivistä vaikutusta.

Hypertensiivisillä potilailla Candestad Comp -valmiste aikaansaa annoksesta riippuvan ja pitkään kestävänsä valtimoverenpaineen laskun ilman sydämen syketaajuuden reflektorista nopeutumista. Vakavaa tai liiallista ensimmäiseen annokseen liittyvää hypotensiota tai hoidon lopettamisen jälkeistä ns. rebound-ilmiötä ei ole todettu esiintyvän. Yhden Candestad Comp -valmisteen kerta-annoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuva hoidossa verenpainetta laskeva hoitovaste saavutetaan pääosin neljässä viikossa, ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Candestad Comp -valmisteen saadaan kerran vuorokaudessa käytettynä aikaiseksi tehokas ja tasainen verenpaineen lasku 24 tunnin ajaksi, ja annosten välillä todetun suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa kandesartaanin ja hydroklooritiatsidin 16 mg/12,5 mg -yhdistelmän käyttö kerran vuorokaudessa alensi verenpainetta merkittävästi enemmän ja hallitsi merkittävästi useampien potilaiden sairautta kuin kerran vuorokaudessa käytetty losartaanin ja hydroklooritiatsidin 50 mg/12,5 mg -yhdistelmä.

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

Kahdessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, joita varten satunnaistettiin 275 ja 1 524 potilasta, kandesartaanisileksetiiliin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg saavutettiin 22/15 mmHg:n ja 21/14 mmHg:n verenpaineen laskut. Nämä yhdistelmät olivat merkittävästi tehokkaammat kuin vastaavat lääkkeineet yksinään käytettynä.

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

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

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

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D

[The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai 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.

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 ($\sim 25\,000$ mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ($\sim 100\,000$ mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen ja jakautuminen

Kandesartaanisileksetiili

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

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

Hydroklooritiatsidi

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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaanisileksetiili

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

Kandesartaanin kokonaisplasmaphdistuma on noin 0,37 ml/min/kg, josta munuaispuhdistuman osuus on noin 0,19 ml/min/kg. Munuaisten kautta kandesartaani poistuu sekä glomerulaarisuodatuksen että aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Suun kautta otetusta ^{14}C -leimatusta kandesartaanisileksetiiliannoksesta noin 26 % erittyy virtsaan kandesartaanin muodossa ja noin 7 % inaktiivisena metaboliittina, kun noin 56 % annoksesta puolestaan erittyy muuttumattomana ulosteisiin ja noin 10 % ulosteisiin inaktiivisena metaboliittina.

Hydroklooritiatsidi

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

Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

Kandesartaanisileksetiili

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

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

Kahdessa tutkimuksessa, joihin kumpaankin osallistui lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, kandesartaanin keskimääräisen AUC-arvon todettiin suurentuneen noin 20 %

toisessa tutkimuksessa ja noin 80 % toisessa tutkimuksessa (ks. kohta 4.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kandesartaanihoidosta ei ole kokemusta.

Hydroklooritiatsidi

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Karsinogeenisuudesta ei ole todisteita kummankaan vaikuttavan aineen osalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset.

Pakkauskoot:

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

28617

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.01.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.03.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2021

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

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Candestad Comp 16 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett Candestad Comp 16 mg/12,5 mg innehåller 16 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett à 16 mg/12,5 mg innehåller 109,30 mg laktosmonohydrat.

Varje tablett innehåller upp till 0,36 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Candestad Comp 16 mg/12,5 mg tabletterna är vita och bikonvexa. De är försedda med en brytskåra på ena sidan och märkta med "CH16" på samma sida.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Candestad Comp är avsett för:

- Behandling av primär hypertoni hos vuxna patienter med otillräcklig blodtryckskontroll med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid i monoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av Candestad Comp är en tablett en gång dagligen.

Dostitrering med de enskilda komponenterna (kandesartancilexetil och hydroklortiazid) rekommenderas i början av behandlingen. Då det anses vara kliniskt lämpligt, kan en direkt övergång från monoterapi till Candestad Comp övervägas. Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas dock alltid vid byte från monoterapi med hydroklortiazid. Candestad Comp kan administreras till patienter vars blodtryck inte kontrolleras optimalt med monoterapi med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid eller Candestad Comp i lägre doser (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås vanligtvis inom 4 veckor efter påbörjad behandling.

Speciella patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs till äldre patienter.

Patienter med intravaskulär hypovolemi

Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas till patienter med risk för hypotension, såsom patienter med möjlig hypovolemi (en initialdos av kandesartancilexetil på 4 mg kan övervägas till dessa patienter).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min/1,73 m² kroppsyta) rekommenderas dostitrering.

Candestad Comp är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min/1,73 m² BSA) (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas till patienter med lindrig eller måttlig, kronisk leversjukdom.

Candestad Comp är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Candestad Comp för barn yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Candestad Comp kan tas såväl med som utan föda.

Biotillgängligheten för kandesartan påverkas inte av föda.

Det finns ingen kliniskt signifikant interaktion mellan hydroklortiazid och föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra sulfonamider. Hydroklortiazid är en sulfonamid.
- Gravitetet i andra eller tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min/1,73 m² BSA).
- Svårt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas.
- Refraktär hypokalemi och hyperkalcemi.
- Gikt.
- Samtidig användning av Candestad Comp och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med *diabetes mellitus* eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt njurfunktion

Liksom med andra medel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan förändringar av njurfunktionen förväntas hos patienter med tendens till denna typ av reaktioner och som behandlas med Candestad Comp (se avsnitt 4.3).

Njurtransplantation

Det finns endast begränsade kliniska data rörande användning av Candestad Comp hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Njurartärstenos

Läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, inklusive angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA), kan höja urea i blodet och serumkreatinin hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos hos patienter med en kvarvarande njure.

Intravaskulär hypovolemi

Hos patienter med intravaskulär volym- och/eller natriumbrist kan symtomgivande hypotension uppkomma, såsom är beskrivet för andra substanser som verkar via renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Candestad Comp förrän dessa tillstånd har korrigerats.

Anestesi och kirurgi

Hypotension kan uppkomma under anestesi och kirurgi på patienter som behandlas med AIIRA, på grund av blockad av renin-angiotensinsystemet. I mycket sällsynta fall kan blodtrycksfallet vara så uttalat att det kan motivera användning av intravenösa vätskor och/eller vasopressorer.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom även mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av Candestad Comp till patienter med nedsatt leverfunktion.

Aorta- och mitralisklaffstenos (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Liksom med andra kärldilaterare ska särskild försiktighet iaktas vid behandling av patienter med hemodynamiskt relevant aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva medel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Candestad Comp till denna population.

Elektrolytrubbningar

Regelbunden bestämning av serumelektrolyter bör utföras med adekvata intervaller. Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytrubbningar (hyperkalcemi, hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi och hypokloremisk alkalos).

Tiaziddiuretika kan minska utsöndringen av kalcium via urinen och orsaka återkommande, lindrigt förhöjda koncentrationer av serumkalcium. Markant hyperkalcemi kan vara ett tecken på dold hyperparatyreoidism. Tiazider ska sättas ut innan man utför eventuella tester av bisköldkörtelfunktionen.

Hydroklortiazid ökar dosberoende utsöndringen av kalium i urin, vilket kan leda till hypokalemi. Denna effekt av hydroklortiazid förefaller vara mindre påtaglig vid kombination med kandesartancilexetil. Risken för hypokalemi kan vara förhöjd hos patienter med levercirros eller kraftig diures, vars orala intag av elektrolyter är otillräckligt, eller som samtidigt behandlas med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH).

En behandling med kandesartancilexetil kan orsaka hyperkalemi, speciellt vid hjärtsvikt och/eller nedsatt njurfunktion. Samtidig användning av Candestad Comp och ACE-hämmare, aliskiren, kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltsubstitut som innehåller kalium, eller andra läkemedel som höjer serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium och cotrimoxazol, d.v.s. kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till höjningar av serumkalium. Kaliumhalten ska monitoreras vid behov.

Tiazider har visat sig öka urinutsöndringen av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Metabola och endokrina effekter

En behandling med ett tiaziddiuretikum kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika, inklusive insulin, kan vara nödvändig. Latent *diabetes mellitus* kan bli manifesterad vid behandling med tiazider. Förhöjda kolesterol- och triglyceridnivåer har också förekommit i samband med behandling med tiaziddiuretika. Med den tiaziddos som Candestad Comp innehåller har dock endast minimala effekter observerats. Tiaziddiuretika höjer serumkoncentrationen av urinsyra och kan utlösa gikt hos patienter med benägenhet för detta.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivetsreaktioner har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivetsreaktion uppkommer rekommenderas det att behandlingen sätts ut. Om det är nödvändigt att sätta in behandlingen igen, rekommenderas att man skyddar de områden som exponeras för sol eller artificiell UVA-bestrålning.

Allmänt

Hos patienter vars käriltnus och njurfunktion huvudsakligen beror på renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (t.ex. patienter med kongestiv hjärtsjukdom eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos) har behandling med läkemedel som påverkar detta system, inklusive AIIRA, associerats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller, i sällsynta fall, akut njursvikt. Liksom med alla blodtryckssänkande medel kan ett alltför kraftigt blodtrycksfall hos patienter med ischemisk hjärt- eller cerebrovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke. Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan uppträda hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mer sannolika hos patienter med sådan anamnes. Exacerbation eller aktivering av SLE har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika.

Den blodtryckssänkande effekten av Candestad Comp kan förstärkas av andra blodtryckssänkande medel.

Graviditet

Behandling med AIIRA bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRA anses absolut nödvändig, bör kvinnor som planerar en graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande behandlingar där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med AIIRA avbrytas omedelbart och, om så behövs, en alternativ behandling sättas in (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC; basalcellscancer och skivepitelcancer) vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Den fotosensibiliserande effekten av hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om några förändringar uppkommit på huden, och att genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör också informeras om möjliga förebyggande åtgärder, såsom minsta möjliga exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, ett adekvat skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas, och histologisk undersökning av eventuella biopsier utföras utan dröjsmål. Användningen av hydroklortiazid kan också behöva övervägas på nytt hos patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och de inträffar vanligen inom timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedlet så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Candestad Comp sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Candestad Comp innehåller laktos och natrium

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Kliniska farmakokinetiska studier har utförts med bl.a. följande läkemedel: warfarin, digoxin, orala antikonceptionsmedel (d.v.s. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid och nifedipin. Inga farmakokinetiska interaktioner av klinisk betydelse har identifierats med dessa läkemedel.

Det kan förväntas att den kaliumminskade effekten av hydroklortiazid potentiellas av andra läkemedel associerade med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, bensylpenicillinnatrium, salicylsyraderivat, steroider, adrenokortikotropin).

Samtidig användning av Candestad Comp och kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel med kalium eller andra läkemedel med känd förmåga att höja serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium och cotrimoxazol, d.v.s. kombinationen av trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökade halter av serumkalium. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov (se avsnitt 4.4).

Diuretika-inducerad hypokalemi och hypomagnesemi predisponerar för de potentiella kardiotoxiska effekterna av digitalisglykosider och antiarytmika. Regelbunden kontroll av serumkalium rekommenderas när Candestad Comp administreras tillsammans med sådana läkemedel och med följande läkemedel som kan inducera torsades de pointes:

- Antiarytmika klass Ia (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid).
- Antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).

- Övriga läkemedel (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erytromycin, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, i.v. vinkamin).

Samtidig administrering av litium och ACE-hämmare eller hydroklortiazid har rapporterats ge reversibla höjningar av serumkoncentrationen och toxiciteten av litium. En liknande effekt har även rapporterats med AIIRA. Användning av kandesartan och hydroklortiazid tillsammans med litium rekommenderas inte. Om kombinationen visar sig nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av serumlitiumnivåerna.

När AIIRA administreras samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (d.v.s. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID-läkemedel), kan en minskning av den blodtryckssänkande effekten uppstå.

Liksom med ACE-hämmare kan samtidig användning av AIIRA och NSAID leda till en förhöjd risk för försämrad njurfunktion, och kan t.o.m. leda till akut njursvikt och en ökning av serumkalium, speciellt hos patienter med en redan tidigare dålig njurfunktion. Denna typ av kombination ska ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna måste vara tillräckligt hydrerade och man bör överväga att övervaka njurfunktionen efter initiering av kombinationsbehandlingen och regelbundet därefter.

Den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid minskas av NSAID.

Absorptionen av hydroklortiazid reduceras av kolestipol och kolestyramin.

Effekten av icke-depolariserande muskelrelaxerande medel (t.ex. tubokurarin) kan förstärkas av hydroklortiazid.

Tiaziddiuretika kan höja serumkalciumnivåerna genom minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller D-vitamin måste ordinerats ska serumkalciumnivåerna övervakas och dosen vid behov justeras.

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider.

Antikolinerga medel (t.ex. atropin, biperiden) kan öka biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp genom att minska den gastrointestinala motiliteten och magsäckens tömningshastighet.

Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakat av amantadin.

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat) och förstärka deras myelosuppressiva effekter.

Ortostatisk hypotension kan förvärras vid samtidigt intag av alkohol, barbiturater eller anestetika.

Behandling med ett tiaziddiuretikum kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika, inklusive insulin, kan vara nödvändigt. Metformin ska användas med försiktighet p.g.a. risken för mjölkysyraacidosis utlöst av möjlig funktionell njursvikt kopplad till hydroklortiazid.

Hydroklortiazid kan minska det arteriella svaret på pressoraminer (t.ex. adrenalin) men inte tillräckligt mycket för att upphäva pressoreffekten.

Hydroklortiazid kan öka risken för akut njurinsufficiens, speciellt vid höga doser av kontrastmedel som innehåller jod.

En samtidig behandling med cyklosporin kan öka risken för hyperurikemi och typiska giktliknande komplikationer.

En samtidig behandling med baklofen, amifostin, tricykliska antidepressiva eller neuroleptika kan förstärka den blodtryckssänkande effekten och orsaka hypotension.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Angiotensin-II antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin-II antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data tyder på en ökad risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester. Resultaten är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin-II antagonister, men likartade risker som hos ACE-hämmare kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin-II antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar en graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör en behandling med angiotensin-II antagonister avbrytas direkt och, vid behov, en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att en behandling med angiotensin-II antagonister under andra och tredje trimestern är skadligt för utvecklingen hos humana foster (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, försenad skullförbening) och neonatal utveckling (njurfunktionen kan svikta och hypotension samt hyperkalemi förekomma). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin-II antagonister har förekommit under graviditetens andra och tredje trimester, rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle hos fostret.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin-II antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Erfarenheten av hydroklortiazid under pågående graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära perfusionen och orsaka fetala och neonatala biverkningar, såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan någon positiv inverkan på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida, förutom i sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av Candestad Comp under amning finns, rekommenderas inte Candestad Comp, utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i human bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser kan orsaka intensiv diures, vilket kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Candestad Comp under amning rekommenderas ej.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och användning av maskiner har utförts. Yrsel eller trötthet kan ibland uppträda under behandling med Candestad Comp vilket man bör ta hänsyn till vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kontrollerade kliniska studier med kandesartancilexetil/hydroklortiazid var biverkningarna milda och övergående. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var lika för kandesartancilexetil/ hydroklortiazid (2,3 - 3,3 %) och för placebo (2,7 - 4,3 %).

I kliniska studier med kombinationen kandesartancilexetil/hydroklortiazid var biverkningarna begränsade till de som tidigare rapporterats med kandesartancilexetil och/eller hydroklortiazid.

b. Biverkningar i tabellform

Nedanstående tabell visar biverkningarna med kandesartancilexetil från kliniska studier och från erfarenhet efter marknads godkännande. I en poolad analys av data från kliniska studier på patienter med hypertoni baserades definitionen av biverkningar kopplade till kandesartancilexetil som en incidens av biverkningar med kandesartancilexetil som var minst 1 % högre än den incidens som sågs med placebo.

De frekvenser som genomgående används i tabellerna i avsnitt 4.8 är: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperkalemi, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel/vertigo, huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta	Illamående
	Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzym, förändringar i leverfunktionen eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Angioödem, hudutslag, urtikaria, klåda
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Ryggsmärtor, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Störningar i njurarnas funktion, inklusive njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

Tabellen nedan visar biverkningar med hydroklortiazid i monoterapi, vanligen med doser på 25 mg eller högre.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, benmärgsdepression, hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperglykemi, hyperurikemi, elektrolytrubbningar (inklusive hyponatremi och hypokalemi)
Psykiska störningar	Sällsynta	Sömnstörningar, depression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, vertigo
	Sällsynta	Parestesier
Ögon	Sällsynta	Övergående dimsyn
	Ingen känd frekvens	Akut myopi, akut trångvinkelglaukom, koroidal effusion*
Hjärtat	Sällsynta	Hjärtarytmier
Blodkärl	Mindre vanliga	Ortostatisk hypotension
	Sällsynta	Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Andningssvårigheter (inklusive pneumonit och lungödem)
	Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)*
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Aptitlöshet, försämrad matlust, magsäckssirritation, diarré, förstoppning
	Sällsynta	Pankreatit
	Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	Sällsynta	Ikterus (intrahepatisk kolestatisk ikterus)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag, urtikaria, fotosensitivetsreaktioner
	Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolis
	Ingen känd frekvens	Systemisk lupus erythematosus, kutan lupus erythematosus
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Sällsynta	Muskelspasm
Njuror och urinvägar	Vanliga	Glukosuri
	Sällsynta	Renal dysfunktion och interstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Svaghetskänsla
	Sällsynta	Feber
Undersökningar	Vanliga	Förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden
	Sällsynta	Förhöjda BUN- och serumkreatinivärden

* gäller för hydroklortiazid oavsett dos

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Med hänvisning till de farmakologiska egenskaperna kan överdosering av kandesartancilexetil sannolikt huvudsakligen ge symtomgivande hypotension och yrsel. I de enskilda fallrapporterna från överdoseringar (på ända upp till 672 mg kandesartancilexetil) återhämtade sig patienterna utan komplikationer.

Den huvudsakliga effekten av överdosering av hydroklortiazid är akut vätske- och elektrolytförlust. Symtom som yrsel, hypotension, törst, takykardi, kammararytmier, sederig/nedsatt medvetandenivå och muskelkramp kan också förekomma.

Åtgärder

Det finns ingen specifik information om behandling av överdosering av Candestad Comp, men följande åtgärder föreslås i händelse av överdosering.

Vid behov ska framkallande av kräkning eller ventrikelsköljning övervägas. Om symtomgivande hypotension skulle uppträda ska symtomatisk behandling och övervakning av livsviktiga funktioner inledas. Patienten ska läggas på rygg med benen upphöjda. Om detta inte är tillräckligt ska plasmavolymen ökas genom infusion av t.ex. isoton koksaltlösning. Om de ovan nämnda åtgärderna inte är tillräckliga kan sympatomimetika administreras

Kandesartan kan inte elimineras genom hemodialys. Det är inte känt i vilken utsträckning hydroklortiazid elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika
ATC-kod: C09DA06

Verkningsmekanism

Angiotensin II är det primära vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och det spelar en betydande roll i patofysiologin bakom hypertoni, hjärtinsufficiens och andra kardiovaskulära sjukdomar. Det spelar också en roll i patogenesen bakom målorganhypertrofi och målorganskada. De huvudsakliga fysiologiska effekterna av angiotensin II, såsom vasokonstriktion, aldosteronstimulering, reglering av salt- och vattenhomeostas och stimulering av celltillväxt, medieras via typ 1-receptorn (AT₁-receptorn).

Farmakodynamisk effekt

Kandesartancilexetil är en prodrug som snabbt omvandlas till det aktiva läkemedlet, kandesartan, genom esterhydrolys under absorptionen från magtarmkanalen. Kandesartan är en AIIRA och binds selektivt till AT₁-receptorer. Bindningen är stark och dissociationen från receptorn sker långsamt. Kandesartan har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan påverkar inte angiotensinkonvertas (ACE) eller andra sådana enzymssystem som vanligen är associerade med användning av ACE-hämmare. Eftersom effekt saknas på nedbrytningen av kininer och metabolismen av andra substanser, såsom substans P, orsakar AIIRA i allmänhet inte hosta. I kontrollerade kliniska studier där kandesartan jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av hosta lägre hos patienter som fick kandesartancilexetil. Kandesartan binder inte till och blockerar inte andra sådana hormonreceptorer eller jonkanaler som är kända att vara betydelsefulla för den kardiovaskulära regleringen. Blockeringen av angiotensin II (AT₁)-receptorerna leder till dosrelaterade höjningar av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och angiotensin II och en sänkning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekterna av kandesartancilexetildoser à 8-16 mg (medeldos 12 mg) en gång dagligen på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet utvärderades i en randomiserad klinisk studie (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly) med 4 937 äldre patienter (i åldern 70-89 år, varav 21 % var minst 80 år) med lätt till måttlig hypertoni som följdes under en genomsnittstid av 3,7 år. Patienterna erhöll kandesartancilexetil eller placebo med tillägg av annan antihypertensiv behandling vid behov. Blodtrycket reducerades från 166/90 till 145/80 mmHg i kandesartangruppen och från 167/90 till 149/82 mmHg i kontrollgruppen. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i det primära effektmåttet betydande kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär mortalitet, icke-fatal stroke och icke-fatal hjärtinfarkt). Det förekom 26,7 händelser per 1 000 patientår i kandesartangruppen gentemot 30,0 händelser per 1 000 patientår i kontrollgruppen (relativ risk 0,89; 95 % CI 0,75 - 1,06; p=0,19).

Hydroklortiazid hämmar den aktiva reabsorptionen av natrium, främst i distala njurtubuli, och befämjar utsöndringen av natrium, klorid och vatten. Den renala utsöndringen av kalium och magnesium ökar på ett dosberoende sätt, medan kalcium reabsorberas i större utsträckning. Hydroklortiazid minskar plasmavolymen och mängden extracellulär vätska samt sänker hjärtminutvolymen och blodtrycket. Under långtidsbehandling bidrar ett minskat perifert motstånd till sänkningen av blodtrycket.

Stora kliniska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid minskar risken för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Kandesartan och hydroklortiazid har additiva antihypertensiva effekter.

Hos hypertensiva patienter ger Candestad Comp en dosberoende och långvarig sänkning av det arteriella blodtrycket utan någon reflexmässig stegring av hjärtfrekvensen. Inga tecken på allvarlig eller kraftig hypotension har setts efter den initiala dosen, inte heller reboundeffekt efter utsättande av behandlingen. Den blodtryckssänkande effekten inträder vanligen inom 2 timmar efter en engångsdos av Candestad Comp. Vid kontinuerlig behandling uppnås merparten av blodtryckssänkningen inom fyra veckor och bibehålls under långtidsbehandling. Candestad Comp en gång dagligen ger en effektiv och jämn blodtryckssänkning under 24 timmar, och skillnaden mellan högsta och lägsta effekt under dosintervallet är liten. I en dubbelblind randomiserad studie sänkte kombinationen kandesartancilexetil/hydroklortiazid 16 mg/12,5 mg en gång dagligen blodtrycket signifikant mer, och kontrollerade blodtrycket för signifikant fler patienter, än kombinationen losartan/hydroklortiazid 50 mg/12,5 mg en gång dagligen.

I dubbelblinda randomiserade studier var incidensen av biverkningar, speciellt hosta, lägre vid behandling med kombinationen kandesartan/hydroklortiazid än vid behandling med kombinationer av ACE-hämmare och hydroklortiazid.

I två kliniska, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade parallellgruppsstudier omfattande 275 respektive 1 524 randomiserade patienter gav kandesartancilexetil/hydroklortiazidkombinationerna 32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg blodtryckssänkningar på 22/15 mmHg respektive 21/14 mmHg och var signifikant mer effektiva än motsvarande komponenter i monoterapi.

I en randomiserad, dubbelblind klinisk parallellgruppsstudie omfattande 1 975 randomiserade patienter, som inte kunde kontrolleras optimalt med 32 mg kandesartancilexetil en gång dagligen, ledde tillägg av 12,5 mg eller 25 mg hydroklortiazid till ytterligare blodtryckssänkningar. Kandesartancilexetil/hydroklortiazidkombinationen 32 mg/25 mg var signifikant mer effektiv än kombinationen 32 mg/12,5 mg, och medelvärdena för blodtryckssänkningen var 16/10 mmHg respektive 13/9 mmHg.

Kandesartancilexetil/hydroklortiazid är lika effektivt hos patienterna oavsett ålder och kön.

För närvarande finns inga data angående användning av kandesartancilexetil/hydroklortiazid till patienter med njursjukdom/nefropati, nedsatt vänsterkammarmfunktion/kongestiv hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, men en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra, är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser (hyperkalemi, hypotoni och njurinsufficiens) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcancers och 8 629 fall av skivepitelcancer matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Höga doser hydroklortiazid ($\geq 50\ 000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för basalcancers och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för skivepitelcancer. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både basalcancers och skivepitelcancer. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades mot 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av kandesartancilexetil och hydroklortiazid har ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken hos någondera av substanserna.

Absorption och distribution

Kandesartancilexetil

Efter oral administrering omvandlas kandesartancilexetil till den aktiva substansen kandesartan. Den absoluta biotillgängligheten för kandesartan är cirka 40 % för en oral lösning av kandesartancilexetil. Den relativa biotillgängligheten för en tablettformulering av kandesartancilexetil jämfört med samma orala lösning är cirka 34 % med mycket liten variabilitet. Medelvärdet för den maximala koncentrationen i serum (C_{max}) uppnås cirka 3-4 timmar efter intag av tablett. Kandesartankoncentrationerna i serum ökar linjärt med ökande doser inom det terapeutiska dosintervallet. Inga könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för kandesartan har observerats. Arean under kurvan för serumkoncentration som funktion av tiden (AUC) för kandesartan påverkas ej signifikant av föda.

Kandesartan binds i mycket hög grad till plasmaproteiner (till mer än 99 %). Den skenbara distributionsvolymen för kandesartan är 0,1 l/kg.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid absorberas snabbt från magtarmkanalen med en absolut biotillgänglighet på cirka 70 %. Samtidigt intag av föda ökar absorptionen med cirka 15 %. Biotillgängligheten kan sjunka hos patienter med hjärtsvikt och uttalat ödem.

Plasmaproteinbindningen för hydroklortiazid är cirka 60 %. Den skenbara distributionsvolymen är cirka 0,8 l/kg.

Metabolism och eliminering

Kandesartancilexetil

Kandesartan elimineras huvudsakligen oförändrat via urin och galla, och elimineras endast i mindre utsträckning genom metabolism i levern (CYP2C9). Tillgängliga interaktionsstudier tyder inte på någon effekt på CYP2C9 och CYP3A4. Baserat på *in vitro*-data förväntas ingen interaktion inträffa *in vivo* med läkemedel vars metabolism är beroende av cytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) i eliminationsfasen för kandesartan är cirka 9 timmar. Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering. Halveringstiden för kandesartan förblir oförändrad (cirka 9 timmar) efter administrering av kandesartancilexetil i kombination med hydroklortiazid. Ingen ytterligare ackumulering av kandesartan sker efter upprepade doser av kombinationen jämfört med monoterapi.

Total plasmaclearance för kandesartan är cirka 0,37 ml/min/kg, med en renal clearance på cirka 0,19 ml/min/kg. Den renala eliminationen av kandesartan sker både genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Efter en oral dos av ^{14}C -märkt kandesartancilexetil utsöndras cirka 26 % av dosen i urinen som kandesartan och 7 % som en inaktiv metabolit, medan cirka 56 % av dosen återfinns i faeces som kandesartan och 10 % som inaktiv metabolit.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte och utsöndras nästan fullständigt som den oförändrade substansen genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för hydroklortiazid är cirka 8 timmar. Cirka 70 % av en oral dos elimineras i urinen inom 48 timmar. Halveringstiden för hydroklortiazid förblir oförändrad (cirka 8 timmar) efter administrering av hydroklortiazid i kombination med kandesartancilexetil. Ingen ytterligare ackumulering av hydroklortiazid uppträder efter upprepade doser av kombinationen jämfört med monoterapi.

Farmakokinetik för speciella grupper

Kandesartancilexetil

Hos äldre personer (över 65 år) är C_{max} och AUC för kandesartan förhöjda med cirka 50 % respektive 80 % jämfört med unga personer. Blodtryckssvaret och biverkningsincidensen är dock jämförbara hos unga och äldre patienter efter en given dos av kandesartancilexetil/hydroklortiazid (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ökade C_{max} och AUC vid upprepad dosering med cirka 50 % respektive 70 % jämfört med motsvarande värden hos personer med normal njurfunktion. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) förändrades däremot inte i jämförelse mot patienter

med normal njurfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ökade C_{max} med cirka 50 % och AUC med 110 %. Den terminala halveringstiden för kandesartan var nästan fördubblad hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. AUC hos patienter som behandlades med hemodialys var jämförbar med den för patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

I två studier som båda inkluderade patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion sågs en ökning av medel-AUC för kandesartan på cirka 20 % i den ena studien och på cirka 80 % i den andra studien (se avsnitt 4.2). Erfarenhet saknas från patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Hydroklortiazid

Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för hydroklortiazid är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det fanns inga kvalitativt nya toxiska fynd med kombinationen jämfört med vad som observerats för varje enskild komponent. I prekliniska säkerhetsstudier hade kandesartan effekter på njurar och erytrocytparametrar i höga doser till möss, råttor, hundar och apor. Kandesartan gav en sänkning av erytrocytparametrarna (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan orsakade också påverkan på njurarna (såsom regeneration, dilatation och basofili i tubuli; förhöjda plasmakoncentrationer av urea och kreatinin), vilka kan tänkas vara sekundära till de förändringar i njurperfusionen som följer på läkemedlets blodtryckssänkande effekt. Tillägg av hydroklortiazid potentierar kandesartans njurtoxiska effekter. Dessutom framkallade kandesartan hyperplasi/hypertrofi på juxtaglomerulära celler.

Dessa förändringar anses vara orsakade av kandesartans farmakologiska egenskaper, och de antas vara av liten klinisk relevans.

Fostertoxicitet har iakttagits vid bruk av kandesartan under sen graviditet. Tillägg av hydroklortiazid påverkade inte signifikant utfallet i studier av fosterutvecklingen hos råttor, möss och kaniner (se avsnitt 4.6).

Såväl kandesartan som hydroklortiazid visar genotoxisk aktivitet vid mycket höga koncentrationer/doser. På basen av data från genotoxiska studier *in vitro* och *in vivo* antas kandesartan och hydroklortiazid inte ha mutagena eller klastogena effekter vid klinisk användning.

Inga data tyder på att någon av substanserna skulle vara karcinogen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat,
majsstärkelse,
hydroxipropylcellulosa,
kroskarmellosnatrium,
magnesiumstearat,
trietylцитrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor av PVC-PVDC/Aluminium

Förpackningsstorlekar:

7, 7x1 (endosblister), 10, 10x1 (endosblister), 14, 14x1 (endosblister), 28, 28x1 (endosblister), 30, 30x1 (endosblister), 50, 50x1 (endosblister), 56, 56x1 (endosblister), 90, 90x1 (endosblister), 98, 98x1 (endosblister), 100, 100x1 (endosblister), 112, 112x1 (endosblister), 126, 126x1 (endosblister), 140, 140x1 (endosblister), 154, 154x1 (endosblister), 168, 168x1 (endosblister), 182, 182x1 (endosblister), 196, 196x1 (endosblister) tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28617

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.01.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 29.03.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.11.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats www.fimea.fi