

Candexetil comp

R F**Teva**

Tablett 16 mg/12,5 mg

(vita, bikonvexa med en brytskåra och präglingen CH16 på samma sida)

Angiotensin II-receptorantagonist och diuretikum

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Hydroklortiazid

Kandesartancilexetil

ATC-kod:

C09DA06

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-02-15.

Indikationer

Candexetil Comp är avsett för:

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen, mot andra sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll. Hydroklortiazid är en sulfonamid.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ BSA}$).
- Svårt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas.
- Refraktär hypokalemi och hyperkalcemi.
- Gikt.

Samtidig användning av Candexetil Comp och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Dosering

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

Dostitrering med de enskilda komponenterna (kandesartancilexetil och hydroklortiazid) rekommenderas. Då det är kliniskt lämpligt kan en direkt övergång från monoterapi till Candexetil Comp övervägas. Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas vid byte från monoterapi med hydroklortiazid. Candexetil Comp kan administreras till patienter vars blodtryck inte kontrolleras optimalt

med monoterapi med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid eller Candexetil Comp i lägre doser.

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

Speciella patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs till äldre patienter.

Reducerad blodvolym

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

Nedsatt njurfunktion

Loopdiuretika är att föredra framför tiazider till denna population. Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min/1,73 m² kroppsytta (BSA)) före behandling med Candexetil Comp (rekommenderad startdos av kandesartancilexetil till dessa patienter är 4 mg).

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

Nedsatt leverfunktion

Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion före behandling med

Candexetil Comp (rekommenderad startdos av kandesartancilexetil till dessa patienter är 4 mg).

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Candexetil Comp för barn från födseln till ungdomar yngre än 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Candexetil Comp kan tas med eller utan föda.

Biotillgängligheten för kandesartan påverkas inte av föda.

Det finns ingen kliniskt signifikant interaktion mellan hydroklortiazid och föda.

Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion/njurtransplantation

Loopdiuretika är att föredra framför tiazider till denna population.

När Candexetil Comp används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbunden kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåer.

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Candexetil Comp till 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.

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom
Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen inkluderar akut uppkommen, nedsatt synskärpa eller okulär smärta och sker vanligen inom timmar till veckor efter påbörjad läkemedelsbehandling. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingsåtgärden är att avsluta läkemedelsbehandlingen så fort som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket fortsätter vara okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera en tidigare allergi mot sulfonamider eller penicillin.

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 Interaktioner och Farmakodynamik).

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.

Intravaskulär volymförlust

Hos patienter med intravaskulär volym- och/eller natriumförlust kan symtomgivande hypotension uppkomma, såsom är beskrivet för andra substanser som verkar via renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Candexetil Comp förrän detta 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 Candexetil Comp till patienter med nedsatt leverfunktion.

Aorta- och mitralisklaffstenos (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Liksom med andra kärldilaterare ska särskild försiktighet iakttas 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 Candexetil Comp till denna population.

Elektrolytrubbningar

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

Tiaziddiuretika kan minska utsöndringen av kalcium via urinen och orsaka återkommande och något ökad koncentration av serumkalcium. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på dold hyperparatyreoidism. Tiazider ska sättas ut innan man utför 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, hos patienter med kraftig diures, hos patienter med ett otillräckligt oralt intag av elektrolyter och hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH).

Behandling med kandesartancilexetil kan orsaka hyperkalemi, speciellt vid hjärtsvikt och/eller nedsatt njurfunktion. Samtidig användning av Candexetil Comp och kaliumsparande diuretika,

kaliumsupplement, saltsubstitut eller andra läkemedel som höjer serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium, co-trimoxazole, också kallat trimethoprim/sulfamethoxazol) kan leda till höjningar av serumkalium. Kalium ska monitoreras vid behov.

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

Metabola och endokrina effekter

Behandling med ett tiaziddiuretikum kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika, inklusive insulin, kan vara nödvändig. Latent diabetes mellitus kan bli manifest vid behandling med tiazider. Höjda kolesterol- och triglyceridnivåer har associerats med behandling med tiaziddiuretika. Med de doser som Candexetil Comp innehåller har endast minimala effekter observerats. Tiaziddiuretika höjer serumkoncentrationen av urinsyra och kan utlösa gikt hos patienter med benägenhet för detta.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika (se avsnitt Biverkningar). Om en fotosensitivitetsreaktion 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 kärltonus och njurfunktion huvudsakligen beror på renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt 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 alltför kraftigt blodtrycksfall hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller aterosklerotisk 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 sannolikt hos patienter med sådan anamnes. Exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika.

Den blodtryckssänkande effekten av Candexetil 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 patienter som planerar 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 lämpligt, en alternativ behandling sättas in (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två

epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesionser. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesionser ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behöva övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt Biverkningar).

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 ARDS misstänks ska Candexetil Comp sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Hjälpämnen

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

Läkemedlet innehåller laktos som hjälpämne och patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Bland substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetiska studier ingår warfarin, digoxin, orala antikonceptionsmedel (d.v.s. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid och nifedipin. Inga farmakokinetiska interaktioner av klinisk betydelse identifierades i dessa studier.

Det kan förväntas att den kaliumminskade effekten av hydroklortiazid potentieras av andra läkemedel associerade med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G-natrium, salicylsyraderivat, steroider, ACTH).

Samtidig användning av Candexetil Comp och kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel eller andra

läkemedel som kan höja serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium, co-trimoxazole, även kallat trimetophrim/sulfamethoxazol) kan leda till ökade halter av serumkalium. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Diuretikainducerad hypokalemi och hypomagnesemi predisponerar för de potentiella kardiotoxiska effekterna av digitalisglykosider och antiarytmika. Regelbunden kontroll av serumkalium rekommenderas när Candexetil 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, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- Övriga (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erytromycin, halofantrin, ketanserlin, mizolastin, pentamidin, sparfloracin, 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 AIIA. 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 ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (d.v.s. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och ickeselektiva NSAID), 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, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, speciellt hos patienter med en redan tidigare dålig njurfunktion. Kombinationen 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 skelettmuskel-relaxerande medel (t.ex. tubokurarin) kan förstärkas av hydroklortiazid.

Tiaziddiuretika kan höja serumkalciumnivåerna genom minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller D-vitamin måste ordinerars ska serumkalciumnivåerna övervakas och dosen justeras i enlighet med detta.

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. cyklofosfamid, metotrexat) och förstärka deras myelosuppressiva effekter.

Postural 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 mjölksyraacidosis 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.

Samtidig behandling med cyklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

Samtidig behandling med baklofen, amifostin, tricykliska antidepressiva eller neuroleptika kan leda till förstärkning av den blodtrycksänkande effekten och kan framkalla hypotension.

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA) bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt Varningar och försiktighet). AIIRA är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin-II antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin-II antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin-II antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin-II antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se också avsnitt Prekliniska uppgifter).

Om exponering för angiotensin-II antagonister förekommit under

graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin-II antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Hydroklortiazid

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under 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 fetoplacentär perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter 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 att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

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

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA)

Eftersom ingen information angående användning av Candexetil Comp under amning finns, rekommenderas inte Candexetil 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 små mängder i bröstmjolk hos människa. Tiazider i höga doser som orsakar intensiv diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Candexetil Comp under amning rekommenderas inte.

Trafik

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

Biverkningar

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

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

Nedanstående tabell visar biverkningarna med kandesartancilexetil från kliniska studier och från erfarenhet efter

marknadsgodkännande. I en poolad analys av data från kliniska studier på patienter med hypertoni baserades definitionen av biverkningarna med kandesartancilexetil på 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 nedan 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 ($< 1/10\ 000$).

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 leverenzymmer, onormal leverfunktion eller hepatit
	Mycket sällsynta	

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Hud och subkutan vävnad		Angioödem, hudutslag, urtikaria, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Ryggsmärtor, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet)

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)
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, benmärgsdepression, hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
	Vanliga	

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Metabolism och nutrition		Hyperglykemi, hyperurikemi, elektrolytrubbning (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 trångvingelglaukom, choroidal effusion
Hjärtat	Sällsynta	Hjärtarytmier
Blodkärl	Mindre vanliga	Postural hypotension
	Sällsynta	Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta	Andningssvårigheter (inklusive pneumonit och lungödem)
	Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Anorexi, aptitlöshet, magsäcksirritation, diarré, förstoppning
	Sällsynta	Pankreatit

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Lever och gallvägar	Sällsynta	Ikterus (intrahepatisk kolestatisk ikterus)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag, urtikaria, fotosensitivitetsreaktioner
	Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys, kutan lupus erythematosus-liknande reaktioner, återaktivering av kutan lupus erythematosus
	Ingen känd frekvens	Systemisk lupus erythematosus, kutan lupus erythematosus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Muskelspasm
Njurar och urinvägar	Vanliga	Glukosuri
	Sällsynta	Renal dysfunktion och interstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Svaghet
	Sällsynta	Feber
Undersökningar	Vanliga	Höjda kolesterol- och triglyceridvärden
	Sällsynta	Höjda BUN- och serumkreatininvärden

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Med hänvisning till de farmakologiska egenskaperna kan de viktigaste tecknen på en överdos av kandesartancilexetil sannolikt vara symtomatisk hypotoni och yrsel. I enskilda fallrapporter beskrivs hur patienter tillfrisknat utan komplikationer efter en överdos (på upp till 672 mg kandesartancilexetil).

Det viktigaste tecknet på en överdos av hydroklortiazid är akut förlust av vätska och elektrolyter. Symtom så som yrsel, hypotoni, törst, takykardi, ventrikulära arytmier,

sedation/medvetanderubbningar samt muskelkramper kan också förekomma.

Åtgärder

Ingen specifik information om behandling av överdosering av Candexetil Comp eller Candexetil Comp finns tillgänglig. Följande åtgärder föreslås dock vidtas vid en eventuell överdosering.

Vid behov ska kräkning provoceras eller ventrikeltömning övervägas. Om symtomatisk hypotoni skulle uppträda ska symtomatisk behandling och övervakning av livsviktiga funktioner inledas. Patienten ska ligga ner, med benen upphöjda. Om detta inte är tillräckligt ska plasmavolymen ökas genom infusion av isoton natriumkloridlösning. Serumelektrolyter och syrabalansen ska kontrolleras och behandlas vid behov. Sympatomimetika kan administreras om de ovannämnda åtgärderna inte är tillräckliga.

Kandesartan kan inte elimineras med hemodialys. Det är inte känt i vilken grad hydroklortiazid elimineras med hemodialys.

Farmakodynamik

Angiotensin II är det primära vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en roll i patofysiologin bakom hypertoni och andra hjärtsjukdomar. Det spelar också en roll i patogenesen bakom organhypertrofi 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).

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 AT_1 -receptorer. Bindningen är stark och dissociationen från receptorn sker långsamt. Kandesartan har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan påverkar inte ACE eller andra enzymsystem som vanligen är associerade med användning av ACE-hämmare. Eftersom effekt saknas på nedbrytningen av kininer eller på metabolismen av andra substanser, som substans P, är det osannolikt att AIIRA skulle vara associerade med hosta. I kontrollerade kliniska studier där kandesartancilexetil jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av hosta lägre hos patienter som fick kandesartancilexetil. Kandesartan binder inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är kända att vara betydelsefulla för den kardiovaskulära regleringen. Den antagonistiska effekten på AT_1 -receptorer leder till dosrelaterade höjningar av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och angiotensin II och en sänkning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

Effekterna av kandesartancilexetil 8-16 mg (medeldos 12 mg) en gång dagligen på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet utvärderades i en randomiserad klinisk studie 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 (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Patienterna erhöll kandesartan 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 större 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 befrämjar utsöndring 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 den extracellulära vätskan och 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 Candexetil 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 kandesartancilexetil. Vid kontinuerlig behandling

uppnås merparten av blodtryckssänkningen inom fyra veckor och bibehålls under långtidsbehandling. Candexetil 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 Candexetil Comp 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 Candexetil Comp än vid behandling med kombinationer av ACE-hämmare och hydroklortiazid.

I två kliniska studier (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 de övergripande 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 vänsterkammarfunktion/hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt.

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

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 och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan 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 av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) 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 HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 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 Varningar och försiktighet).

Farmakokinetik

Samtidig administrering av kandesartancilexetil och hydroklortiazid har ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för någon 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.

Medelvärde för den maximala koncentrationen i serum ($C_{\max}$) uppnås 3-4 timmar efter intag av tabletten.

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 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 metabolisering 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 ($t_{1/2}$) för kandesartan är cirka 9 timmar.

Det sker ingen ackumulering efter upprepade 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 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 Candexetil Comp (se avsnitt Dosering).

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ökade $C_{\max}$ och AUC för kandesartan vid upprepad dosering, med cirka 50 % respektive 70 %, men den terminala halveringstiden förändrades inte, jämfört med hos patienter med normal njurfunktion. Motsvarande förändring hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion var cirka 50 % respektive 110 %. Den terminala halveringstiden för kandesartan var ungefär fördubblad hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken 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 80 % i den andra studien (se avsnitt Dosering). Erfarenhet saknas från patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Hydroklortiazid

Den terminala halveringstiden för hydroklortiazid är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Prekliniska uppgifter

Det förelåg inga nya toxiska fynd med kombinationen jämfört med vad som observerats hos varje enskild komponent ur kvalitativ synpunkt. I prekliniska säkerhetsstudier påverkade kandesartan i höga doser njurar och röda blodkroppsparametrar hos mus, råtta, hund och apa. Kandesartan förorsakade en sänkning av röda blodkroppsparametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan förorsakade påverkan på njurarna (så som regeneration, dilatation och basofili i tubuli, ökade

plasmakoncentrationer av urea och kreatinin), vilket skulle kunna vara sekundärt till den blodtryckssänkande effekten som leder till att njurperfusionen ändras. Tillägg av hydroklortiazid potentierar kandesartans njurtoxiska effekt. Dessutom medförde kandesartan hyperplasi/hypertrofi på juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar ansågs bero på kandesartans farmakologiska egenskaper och ansågs ha ringa klinisk relevans.

Fetotoxicitet har observerats sent i graviditeten med kandesartan. Tillägg av hydroklortiazid hade ingen signifikant effekt på resultaten av fosterutvecklingen på studier på råttor, möss och kaniner (se avsnitt Graviditet).

Såväl kandesartan som hydroklortiazid visar genotoxisk effekt vid mycket höga koncentrationer/doser. Resultat från genotoxiska studier in vitro och in vivo visar att kandesartan och hydroklortiazid sannolikt inte har mutagena eller klastogena effekter vid klinisk användning.

Karcinogenicitet har inte påvisats för någondera substansen.

Innehåll

En tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid, 109,30 mg laktosmonohydrat, majsstärkelse, hydroxipropylcellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, trietylcitrat.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 16 mg/12,5 mg (vita, bikonvexa med en brytskåra och präglingen CH16 på samma sida)

98 tablett(er) blister, 160:22, F

100 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), 293:70, F