

Candemox Comp

M R F_f**Sandoz AS**

Tablett 16 mg/12,5 mg

(Aprikosfärgade, fläckiga, ovala, bikonvexa tabletter med brytskåra på båda sidorna.)

Angiotensin II-receptorantagonister och diuretika.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Hydroklortiazid

Kandesartancilexetil

ATC-kod:

C09DA06

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2022-03-09.

Indikationer

Candemox Comp är avsett för:

- Behandling av primär hypertoni hos vuxna patienter med otillräcklig blodtryckskontroll med kandesartancilexetil eller

hydroklortiazid i monoterapi (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll eller mot andra sulfonamider. Hydroklortiazid är en sulfonamid.
- Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt Varningar och försiktighet och Fertilitet, graviditet och amning).
- 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 Candemox Comp och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m² BSA) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Dosering

Dosering

Rekommenderad dos av Candemox 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 Candemox Comp övervägas. Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas vid byte från monoterapi med hydroklortiazid. Candemox Comp kan

administreras till patienter vars blodtryck inte kontrolleras optimalt med monoterapi med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid eller Candemox Comp i lägre doser (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik).

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

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

Candemox 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.

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Candemox Comp för barn och ungdomar från födseln till 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Candemox 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

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.

Nedsatt njurfunktion

Liksom med andra medel som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förändringar av njurfunktionen förväntas hos mottagliga patienter som behandlas med Candemox Comp (se avsnitt Kontraindikationer).

Njurtransplantation

Det finns begränsad klinisk data rörande användning av Candemox Comp hos patienter som 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 volymförlust

Hos patienter med intravaskulär volym- och/eller natriumförlust kan symtomgivande hypotension uppkomma, såsom är beskrivet för andra substanser som verkar via renin-angiotensin-aldosteron systemet. Därför rekommenderas inte användning av Candemox 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 Candemox 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 Candemox 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

serumkalций. 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 Candemox Comp och ACE-hämmare, aliskiren, kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltsubstitut eller andra läkemedel som höjer serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium, kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol) 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 Candemox 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.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (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 hudlesioner. 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 hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt Biverkningar).

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 är akut insättande nedsatt synskärpa eller ögonsmärter, som i typiska fall uppträder inom timmar till veckor efter behandlingsstarten. Obehandlat kan akut trångvinkelglaukom leda till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen består i att så snabbt som möjligt avbryta läkemedelsbehandlingen. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket är fortsatt onormalt. Riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom kan vara anamnes på sulfonamid- eller penicillinallergi.

Allmänt

Hos patienter vars käriltnus 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 sannolika hos patienter med sådan anamnes. Exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika.

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

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

Särskilda varningar som gäller hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. 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 (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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, ska en alternativ behandling sättas in (se avsnitt Kontraindikationer och Fertilitet, graviditet och amning).

Interaktioner

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 Candemox Comp och kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel eller andra läkemedel som kan höja serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium, kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till förhöjt 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 Candemox 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 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 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 skelettmuskelrelaxerande medel (t.ex. tubokurarin) kan förstärkas av hydroklortiazid.

Tiaziddiuretika kan höja serumkalciumnivåerna genom minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller D-vitamin måste ordinerar 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 orsakade av amantadin.

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosamid, 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 ciklosporin 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.

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-aldosteronsystemet (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).

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt Varningar och försiktighet). Angiotensin II-antagonister 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, hypotension, hyperkalemi (se 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 hypotension (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 fetoplacentära 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 i sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av Candemox Comp under amning finns, rekommenderas inte Candemox 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 som orsakar intensiv diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Candemox 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 Candemox 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 med kandesartancilexetil/hydroklortiazid var biverkningarna begränsade till dem 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.

Organsystem	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, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Angioödem, hudutslag, urtikaria, klåda
Muskuloskeletalsystemet och bindväv	Mycket sällsynta	Ryggsmärtor, artralgi, myalgi
Njur- 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.

Organsystem	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, elektrolyttrubbningar (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	Choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	Sällsynta	Hjärtarytmier
Blodkärl	Mindre vanliga	Postural hypotension
	Sällsynta	Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Andningssvårigheter (inklusive pneumonit och lungödem)
	Mycket sällsynta	

		ARDS (Akut andnödssyndrom, se avsnitt Varningar och försiktighet)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Anorexi, aptitlöshet, magsäcksirritation, diarré, förstoppning
	Sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	Sällsynta	Ikterus (intrahepatisk kolestatisk ikterus)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag, urtikaria, fotosensitivitetsreaktioner
	Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys
	Ingen känd frekvens	Systemisk lupus erythematosus, kutan lupus erythematosus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Muskelspasm
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)*
Njurar och urinvägar	Vanliga	Glykosuri
	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

*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 överdosering av kandesartancilexetil sannolikt huvudsakligen ge symtomgivande hypotension och yrsel. I de enskilda fallrapporterna från överdoseringar (på upp till 672 mg kandesartancilexetil) återhämtade sig patienten 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 muskelkramper kan också förekomma.

Åtgärder

Det finns ingen specifik information om behandling av överdosering av Candemox Comp. Följande åtgärder föreslås emellertid i händelse av överdosering.

Vid behov ska kräkning framkallas eller ventrikelsköljning övervägas. Om symtomgivande hypotension skulle uppträda ska symptomatisk behandling och övervakning av livsviktiga funktioner inledas. Patienten ska ligga på rygg med benen upphöjda. Om detta inte är tillräckligt ska plasmavolymen ökas genom infusion av isoton koksaltlösning. Serumelektrolyter och syrabasbalans ska kontrolleras och vid behov korrigeras. Om de ovannämnda åtgärderna inte är tillräckliga kan sympatomimetika administreras

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Angiotensin II är det primära vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en roll i patofysiologin bakom hypertoni och andra hjärtkärlsjukdomar. 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 (AT_1 -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 AT_1 -receptorer. Bindningen är stark och dissociationen från receptorn sker långsamt. Kandesartan har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan påverkar inte ACE eller andra enzysystem 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.

Klinisk effekt och säkerhet

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 i 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 kandesartancilexetil/hydroklorotiazid 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/hydroklorotiazid. Vid kontinuerlig behandling uppnås merparten av blodtryckssänkningen inom fyra veckor och bibehålls under långtidsbehandling. Kandesartancilexetil/hydroklorotiazid 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 Candemox 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 kandesartancilexetil/hydroklortiazid 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.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephrology 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 inte 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.

Biotransformation 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 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 feces som kandesartan och 10 % som inaktiv metabolit.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte och utsöndras nästan fullständigt som den oförändrade aktiva 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.

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/hydroklorotiazid (se avsnitt Dosering).

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ökade $C_{\max}$ och AUC för kandesartan vid upprepade 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 fanns inga kvalitativt nya toxiska fynd med kombinationen jämfört med vad som observerats för varje enskild komponent. I prekliniska säkerhetsstudier hade kandesartan i sig effekter på njurar och på erytrocytparametrar i höga doser till möss, råttor, hundar och apor. Kandesartan gav en sänkning av erytrocytparametrarna (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan förorsakade påverkan på njurarna (såsom regeneration, dilatation och basofili i tubuli; förhöjda plasmakoncentrationer av urea och kreatinin) som skulle kunna vara sekundära till den blodtryckssänkande effekten, vilken leder till förändringar i njurperfusionen. Tillägg av hydroklortiazid potentierar kandesartans njurtoxiska effekt. Dessutom framkallade

kandesartan hyperplasi/hypertrofi på juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar bedömdes vara orsakade av kandesartans farmakologiska egenskaper och ansågs ha liten klinisk relevans.

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

Såväl kandesartan som hydroklortiazid visar genotoxisk aktivitet vid mycket höga koncentrationer/doser. Data från genotoxiska studier *in vitro* och *in vivo* tyder på att det är osannolikt att kandesartan har mutagena eller klastogena effekter vid klinisk användning.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 72,1 mg laktos (som laktosmonohydrat)

Förteckning över hjälpämnen

laktosmonohydrat

majsstärkelse

povidon K-30

karragenan (E407)

kroskarmellosnatrium

magnesiumstearat
röd järnoxid (E172)
gul järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för hydroklortiazid är framtagen av företaget Novartis för Angiosan Comp, Cibadrex, Copalia HCT, Dafiro HCT, Diovan® Comp, Exforge HCT®, Imprida HCT, Rasitrio, Riprazo HCT, Sprimeo HCT, Valsartan/Hydroklortiazid Novartis

Miljörisk: Användning av hydroklortiazid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Hydroklortiazid bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Hydroklortiazid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 2417.445 \text{ kg} \cdot 100 = 0.33190 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2417.445kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = 10×10^6

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008).

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subspicata) (OECD201) (NOTOX Project 490915):

EC50 72 h (growth rate) > 100.0 mg/L

NOEC 72 h = 100.0 mg/L

Crustacean (Daphnia magna, waterflea):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 100.0 mg/L (OECD202) (Ciba-Geigy Test No: 948032)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction, survival and parental length) = 100 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 211) (NOTOX Project 485928)

Fish:

Acute toxicity (Danio rerio, zebra fish)

LC50 96 h (mortality) > 100.0 mg/L (OECD203) (Ciba-Geigy Test No. 811678)

Chronic toxicity (*Pimephales promelas*, fathead minnow)

NOEC 30 days (hatchability, survival, length and weight) = 10.0 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 210) (NOTOX Project 485928)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition

EC₅₀ 3 h > 750 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (Ciba-Geigy Test No. 948033)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 28 days (emergence rate and development rate) = 10.0 mg/L (OECD 218) (Report No BR0137/B)

PNEC derivation:

PNEC = 1000 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for fish early life stage toxicity has been used for this calculation.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.33 µg/L / 1000 µg/L = 0.00033, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of hydrochlorothiazide has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

36.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD301E). (Report No. BR0030/B)

Simulation studies:

DT_{50} (total system) = 34.7 – 37.3 days (OECD 308). (Report No. BR0040/B)

Sediments were extracted with 100 ml of methanol by agitating for at least 12 hours. This was followed by a further extraction with 100 ml of 90% ethanol.

A significant amount of mineralisation occurred throughout the study. At the end of the study $^{14}CO_2$ accounted for 58% to 70%.

Non-extractable residues in sediment accounted for 9-23% of applied radioactivity by the end of the study. Parent substance was 10-11 % of applied radioactivity by the end of the study.

Justification of chosen degradation phrase:

According to the pass criteria for OECD308 studies, hydrochlorothiazide can be classified as 'Hydrochlorothiazide is slowly degraded in the environment' (DT_{50} for total system <120days).

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log D_{ow} = 0.09$ at pH 7 (OECD107). (NOTOX Project 490916)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log Dow < 4$ at pH 7, hydrochlorothiazide has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Hydrochlorothiazide is eliminated from plasma with a half-life averaging 6 to 15 hours in the terminal elimination phase. Within 72 hours, 60-80% of a single oral dose is excreted in the urine, 95% in unchanged form, and about 4% as the hydrolysate 2-amino-4-chloro-m-benzenedisulfonamide (ACBS). Up to 24% of an

oral dose may be found in the feces, and a negligible amount is excreted via the bile. (ESIDREX[®] (hydrochlorothiazide) Core Data Sheet).

PBT/vPvB assessment

Hydrochlorothiazide is slowly degraded and has low potential for bioaccumulation based on the screening criteria for B and can therefore not be considered a potential PBT substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- NOTOX Project 490915. Fresh water algal growth inhibition test with HCTZ DS. Final report: 09 October 2009.
- Ciba-Geigy Test No: 948032. Report on the acute toxicity test of PBS 000397.1 on *Daphnia*. Final report: 27 January 1995.
- NOTOX Project 485927. *Daphnia magna*, reproduction test with HCTZ DS (semi-static). Final report: 09 November 2007.
- Ciba-Geigy Test No: 811678. Full report / full reference not available.
- NOTOX Project 485928. Fish early-life stage toxicity test with HCTZ DS (semi-static). Final report: 09 November 2008.
- Ciba-Geigy Test No. 948033. Report on the test for activated sludge respiration inhibition of PBS 000397.1. Final report: 21 October 1994.

- Report No BR0137/B. [¹⁴C] hydrochlorothiazide: Determination of the effects in a water-sediment system on the emergence of *Chironomus riparius* using spiked sediment. Final report: 03 March 2010.
- Report No BR0030/B. [¹⁴C]Hydrochlorothiazide: 28 day ready biodegradation. 06 October 2009.
- Report No BR0040/B. HYDROCHLOROTHIAZIDE: Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Final report: 02 February 2010.
- NOTOX Project 490916. Determination of the partition coefficient (n-octanol/water) of HCTZ DS. Final report: 01 July 2009.
- ESIDREX[®] (hydrochlorothiazide) Core Data Sheet Version 2.0. September 2014.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter första öppnandet av burken:

3 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen.

Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett.

16 mg/12,5 mg:

Aprikosfärgade, fläckiga, ovala, bikonvexa tabletter med brytskåra på båda sidorna.

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

Förpackningsinformation

Tablett 16 mg/12,5 mg Aprikosfärgade, fläckiga, ovala, bikonvexa tabletter med brytskåra på båda sidorna.

100 tablett(er) blister, 164:48, F

30 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*