

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Candemox Comp 16 mg/12,5 mg tabletter

### 2. 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)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

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.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Candemox Comp är avsett för:

- Behandling av primär hypertoni hos vuxna patienter med otillräcklig blodtryckskontroll med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid i monoterapi (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### 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 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

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

##### Speciella patientgrupper

### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs till äldre patienter.

### *Reducerad blodvolym*

Dositrering 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 m<sup>2</sup> kroppsyta (BSA)) rekommenderas dositrering.

Candemox Comp är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) (se avsnitt 4.3).

### *Nedsatt leverfunktion*

Dositrering 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 4.3).

### 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.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra sulfonamider. Hydroklortiazid är en sulfonamid.
- Gravitetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA).
- Svårt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas.
- Refraktär hypokalemi och hyperkalcemi.
- Gikt.
- Samtidig användning av Candemox Comp och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

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

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Liksom med andra medel som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förändringar av njurfunktionen förväntas hos mottagliga patienter som behandlas med Candemox Comp (se avsnitt 4.3).

#### *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-aldosteronsystemet. 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 kärldilatorer 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 serumkalcium. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på dold hyperparatyroidism. 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. Tiazid-diuretika 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 4.8). 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 4.8).

#### *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.

#### *Intestinalt angioödem*

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive kandesartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärter, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med kandesartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

#### *Allmänt*

Hos patienter vars kärllonus och njurfunktion huvudsakligen beror på renin-angiotensin-aldosteron-systemets 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 4.3 och 4.6).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 potentiellas 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 4.4).

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, pimozid, haloperidol, droperidol)

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

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

När AIIRA administreras samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (d.v.s. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och 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 serumkaliumnivåerna genom minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller D-vitamin måste ordinerats ska serumkaliumnivåerna 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. 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 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 4.3, 4.4 och 5.1).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

#### *Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):*

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

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 skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi (se avsnitt 5.3).

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 4.3 och 4.4).

#### *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.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 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.

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

| 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, intestinalt angioödem                                                       |
|                                         | 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                                                  |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv   | Mycket sällsynta    | Ryggsmärtor, artralgi, myalgi                                                           |
| Njur- och urinvägar                     | Mycket sällsynta    | Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4) |

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



| <b>Organsystem</b>                                                         | <b>Frekvens</b>     | <b>Biverkning</b>                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blodet och lymfsystemet                                                    | Sällsynta           | Leukopeni, neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, benmärgsdepression, hemolytisk anemi |
| Immunsystemet                                                              | Sällsynta           | Anafylaktiska reaktioner                                                                                   |
| Metabolism och nutrition                                                   | Vanliga             | Hyperglykemi, hyperurikemi, elektrolytrubbningar (inklusive hyponatremi och hypokalemi)                    |
| Psykiska störningar                                                        | Sällsynta           | Sömnstörningar, depression, rastlöshet                                                                     |
| Centrala och perifera nervsystemet                                         | Vanliga             | Yrsel, vertigo                                                                                             |
|                                                                            | Sällsynta           | Parestesier                                                                                                |
| Ögon                                                                       | Sällsynta           | Övergående dimsyn                                                                                          |
|                                                                            | Ingen känd frekvens | Choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom                                                    |
| Hjärtat                                                                    | Sällsynta           | Hjärtarytmier                                                                                              |
| Blodkärll                                                                  | 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 4.4)                                                                 |
| 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 4.4 och 5.1).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26-

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## **4.9 Överdosering**

### *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 symtomatisk behandling och övervakning av livsviktiga funktioner inledas. Patienten ska ligga på rygg med benen upphöjda. Om detta inte är tillräckligt ska plasma-volymen 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.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, ATC-kod: C09DA06

#### 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<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-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/hydroklortiazid 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/hydroklortiazid. Vid kontinuerlig behandling uppnås merparten av blodtryckssänkningen inom fyra veckor och bibehålls under långtidsbehandling. Kandesartancilexetil/hydroklortiazid 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/hydroklortiazid-kombinationerna 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-responssamband 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 ( $\sim 25\,000$  mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ( $\sim 100\,000$  mg) (se även avsnitt 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av kandesartancilexetil och hydroklortiazid har ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken 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. Medelvärdet för den maximala

koncentrationen i serum ( $C_{\max}$ ) uppnås 3–4 timmar efter intag av tabletten. Kandesartan-koncentrationerna i serum ökar linjärt med ökande doser inom det terapeutiska dosintervallet. Inga könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för kandesartan har observerats. Areal 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  $^{14}\text{C}$ -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/hydroklortiazid (se avsnitt 4.2).

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 4.2). Erfarenhet saknas från patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

#### *Hydroklortiazid*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det fanns inga kvalitativt nya toxiska fynd med kombinationen jämfört med vad som observerats för varje enskild komponent. I prekliniska säkerhetsstudier hade kandesartan 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 4.6).

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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

laktosmonohydrat  
majsstärkelse  
povidon K-30  
karragenan (E407)  
kroskarmellosnatrium  
magnesiumstearat  
röd järnoxid (E172)  
gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Hållbarhet efter första öppnandet av burken:  
3 månader.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Al/Al-blistar med torkmedel: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 105 tabletter.

Al/Al-perforerad endosblistarförpackning med torkmedel: 50x1 tabletter.

HDPE-burk med PP-skruvkork och torkmedel: 7, 14, 21, 28, 56, 84, 98, 100 eller 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

16 mg/12,5 mg: 27744

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2010-06-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2012-06-22

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-04-01