

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 8 mg/12,5 mg tabletter
Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 16 mg/12,5 mg tabletter
Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 32 mg/12,5 mg tabletter
Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 32 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 8 mg/12,5 mg innehåller 8 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.

En tablett Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 16 mg/12,5 mg innehåller 16 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.

En tablett Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 32 mg/12,5 mg innehåller 32 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.

En tablett Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 32 mg/25 mg innehåller 32 mg kandesartancilexetil och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 8 mg/12,5 mg tabletter:
Varje tablett innehåller 183,70 mg laktosmonohydrat.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 16 mg/12,5 mg tabletter:
Varje tablett innehåller 177,60 mg laktosmonohydrat.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 32 mg/12,5 mg tabletter:
Varje tablett innehåller 363,90 mg laktosmonohydrat.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 32 mg/25 mg tabletter:
Varje tablett innehåller 355,20 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 8 mg/12,5 mg är vit till benvit, kapselformad, bikonvex tablett. Ena sidan av tabletten är skårad och märkt med "C" på vänster sida om skåran och "8" på höger sida om skåran. Den andra sidan av tabletten är skårad.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 16 mg/12,5 mg är ljusrosa, kapselformad, bikonvex tablett. Ena sidan av tabletten är skårad och märkt med "C" på vänster sida om skåran och "16" på höger sida om skåran. Den andra sidan av tabletten är skårad.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 32 mg/12,5 mg är vit till benvit, kapselformad, bikonvex tablett. Ena sidan av tabletten är skårad och märkt med "C" på vänster sida om skåran och "32" på höger sida om skåran. Den andra sidan av tabletten är skårad.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 32 mg/25 mg är ljusrosa, kapselformad, bikonvex tablett. Ena sidan av tabletten är skårad och märkt med "H" på vänster sida om skåran och "25" på höger sida om skåran. Den andra sidan av tabletten är skårad och märkt med "C" på vänster sida om skåran och "32" på höger sida om skåran.

Styrkorna 8 mg/12,5 mg, 16 mg/12,5 mg, 32 mg/12,5 mg:

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

Styrkan 32 mg/25 mg:

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva är avsett för:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos av Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva övervägas. Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas vid byte från monoterapi med hydroklortiazid. Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva kan administreras till patienter vars blodtryck inte kontrolleras optimalt med monoterapi med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid eller Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva i lägre doser.

Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås vanligtvis inom 4 veckor efter påbörjad behandling (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Speciella patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs till äldre patienter.

Reducerad blodvolym

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion före behandling med Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva (rekommenderad startdos av kandesartancilexetil till dessa patienter är 4 mg).

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva för barn från födseln till ungdomar yngre än 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion/njurtransplantation

Loopdiuretika är att föredra framför tiazider till denna population. När

Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbunden kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåer.

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Njurartärstenos

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

Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

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

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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva till denna population.

Elektrolytrubbningar

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

Tiaziddiuretika kan minska utsöndringen av kalcium via urinen och orsaka återkommande och något ökad koncentration av serumkalcium. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på dold hyperparatyreoidism. Tiazider ska sättas ut innan man utför tester av bisköldkörtelfunktionen.

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

Behandling med kandesartancilexetil kan orsaka hyperkalemi, speciellt vid hjärtsvikt och/eller nedsatt njurfunktion. Samtidig användning av Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva och kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltsubstitut eller andra läkemedel som höjer serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium och 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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 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 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.

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.

Intestinalt angioödem

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

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 sannolikt hos patienter med sådan anamnes.

Exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika.

Den blodtryckssänkande effekten av Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva kan förstärkas av andra blodtryckssänkande medel.

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

Graviditet

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

Ikke-melanom hudcancer

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

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

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta 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).

Akut respiratorisk toxicitet

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

Hjälpämnen

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

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

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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva och kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel eller andra läkemedel som kan höja serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium, och kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökade halter av 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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 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, 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 ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (d.v.s. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID), kan en minskning av den blodtryckssänkande effekten uppstå.

Liksom med ACE-hämmare kan samtidig användning av AIIRA och NSAID leda till en förhöjd risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, speciellt hos patienter med en redan tidigare dålig njurfunktion. Kombinationen ska ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna måste vara tillräckligt hydrerade och man bör överväga att övervaka njurfunktionen efter initiering av kombinationsbehandlingen och regelbundet därefter. Den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid minskas av NSAID.

Absorptionen av hydroklortiazid reduceras av kolestipol och kolestyramin.

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

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

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

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

Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakat av amantadin.

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (t.ex. 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 cyklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

Samtidig behandling med baklofen, amifostin, tricykliska antidepressiva eller neuroleptika kan leda till förstärkning av den blodtryckssänkande 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-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

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 skullförbening) 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 fetoplacentär perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

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

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva under amning finns, rekommenderas inte Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva under amning rekommenderas ej. Om kandesartancilexetil/hydroklortiazid används under amning bör dosen hållas så låg som möjligt.

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 Candesartan/Hydrochlorothiazid Teva 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 på kandesartancilexetil/hydroklortiazid var biverkningarna begränsade till de som tidigare rapporterats med kandesartancilexetil och/eller hydroklortiazid.

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

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

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperkalemi, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel/vertigo, huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta Okänd	Illamående, intestinalt angioödem 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
Njurar 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.

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

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, benmärgsdepression, hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperglykemi, hyperurikemi, elektrolytrubbning (inklusive hyponatremi och hypokalemi)
Psykiska störningar	Sällsynta	Sömnstörningar, depression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, vertigo
	Sällsynta	Parestesier
Ögon	Sällsynta	Övergående dimsyn
	Ingen känd frekvens	Akut myopi, akut trångvinkelglaukom, koroidal effusion
Hjärtat	Sällsynta	Hjärtarytmier
Blodkär	Mindre vanliga	Postural hypotension
	Sällsynta	Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta	Andningssvårigheter (inklusive pneumonit och lungödem)
	Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 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 nekrolis, kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, återaktivering av kutan lupus erythematosus
	Ingen känd frekvens	Systemisk lupus erythematosus, kutan lupus erythematosus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Muskelspasm
Njurar och urinvägar	Vanliga	Glukosuri
	Sällsynta	Renal dysfunktion och interstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Svaghet
	Sällsynta	Feber
Undersökningar	Vanliga	Höjda kolesterol- och triglyceridvärden
	Sällsynta	Höjda BUN- och serumkreatininvärden

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
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, sedering/nedsatt medvetandenivå och muskelkramp kan också förekomma.

Åtgärder

Det finns ingen specifik information om behandling av överdosering av Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva. 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 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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister + diuretika, ATC-kod: C09DA06

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 (AT₁-receptorn).

Kandesartancilexetil är en prodrug som snabbt omvandlas till det aktiva läkemedlet, kandesartan, genom esterhydrolys under absorptionen från magtarmkanalen. Kandesartan är en AIIRA och binds selektivt till AT₁-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.

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

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

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

Kandesartan och hydroklortiazid har additiva antihypertensiva effekter.

Hos hypertensiva patienter ger Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva en dosberoende och långvarig sänkning av det arteriella blodtrycket utan någon reflexmässig stegring av hjärtfrekvensen. Inga tecken på allvarlig eller kraftig hypotension har setts efter den initiala dosen, inte heller reboundeffekt efter utsättande av behandlingen. Den blodtryckssänkande effekten inträder vanligen inom 2 timmar efter en engångsdos av kandesartancilexetil. Vid kontinuerlig behandling uppnås merparten av blodtryckssänkningen inom fyra veckor och bibehålls under långtidsbehandling. Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 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 Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2 diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

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

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-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.

Kandesartankoncentrationerna i serum ökar linjärt med ökande doser inom det terapeutiska dosintervallet. Inga könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för kandesartan har observerats. Arean under kurvan för serumkoncentration som funktion av tiden (AUC) för kandesartan påverkas ej signifikant av föda.

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

Hydroklortiazid

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

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

Metabolism och eliminering

Kandesartancilexetil

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

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

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte och utsöndras nästan fullständigt som den oförändrade substansen genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Den terminala halveringstiden 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 patientgrupper

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 Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva (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 och hydroklortiazid har mutagena eller klastogena effekter vid klinisk användning.

Inga data tyder på att någon av substanserna är karcinogena.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pregelatiniserad majsstärkelse
Povidon K-30
Karmelloskalcium
Poloxamer 188
Cellulosa, mikrokristallin
Laktosmonohydrat (spraytorkad)
Magnesiumstearat
[Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 16 mg/12,5 mg tabletter]
Järnoxid röd (E172)
[Candesartan/Hydrochlorothiazide Teva 32 mg/25 mg tabletter]
Järnoxid röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium-aluminium blister

Förpackningsstorlekar: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 300 tabletter och 28x1, 50x1, 56x1, 98x1 tabletter i endosblister (sjukhusförpackning).

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

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8 mg/12,5 mg tabletter: 45330
16 mg/12,5 mg tabletter: 45331
32 mg/12,5 mg tabletter: 45332
32 mg/25 mg tabletter: 45333

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-08-23/2017-04-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-13