

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Candpress Comp 16 mg/12,5 mg töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Ein tafla af Candpress Comp 16 mg/12,5 mg inniheldur 16 mg af candesartancilexetili og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Hjálparefni með þekktu verkun:  
Hver tafla inniheldur 109,30 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tafla.

Candpress Comp 16 mg/12,5 mg töflur eru hvítar, kringlóttar, tvíkúptar með deiliskoru og merktar með CH16 á sömu hlið.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Candpress Comp er ætlað til:

- Meðhöndlunar á háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum sjúklingum þegar meðferð með einu lyfi, candesartancilexetili eða hýdróklórtíazíði, hefur ekki reynst nægjanleg.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Candpress Comp er 1 tafla á sólarhring.

Mælt er með að skammtur hvers lyfs fyrir sig (candesartancilexetils og hýdróklórtíazíðs) sé stækkaður smám saman. Hafa má í huga að skipta beint frá meðferð með einu lyfi í Candpress Comp ef það hentar klínískt séð. Mælt er með að skammtur candesartancilexetils sé stækkaður smám saman þegar skipt er úr meðferð með hýdróklórtíazíði eingöngu. Gefa má Candpress Comp sjúklingum þar sem ekki næst nægjanleg stjórn á blóðþrýstingi með candesartancilexetili eða hýdróklórtíazíði eingöngu eða Candpress Comp í minni skömmtum.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif nást venjulega að mestu innan 4 vikna frá upphafi meðferðar.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti handa öldruðum sjúklingum.

### *Sjúklingar með skert blóðrúmmál*

Mælt er með að skammtur candesartancilexetils sé aukinn smám saman hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá lágþrýsting eins og sjúklingar sem hugsanlega eru með skert blóðrúmmál (hafa á í huga að nota candesartancilexetil 4 mg sem upphafsskammt handa þessum sjúklingum).

### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Kröftug þvagræsilyf eru ákjósanlegri en tíazíð fyrir þennan sjúklingahóp. Mælt er með að skammtur candesartancilexetils sé aukinn smám saman hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs), áður en meðferð með Candpress Comp er hafin (ráðlagður upphafsskammtur candesartancilexetils handa þessum sjúklingum er 4 mg).

Ekki á að nota Candpress Comp handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $<30$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs) (sjá kafla 4.3).

### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Mælt er með að skammtur candesartancilexetils sé aukinn smám saman hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi áður en meðferð með Candpress Comp er hafin (ráðlagður upphafsskammtur candesartancilexetils hjá þessum sjúklingum er 4 mg).

Ekki má nota Candpress Comp handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og/eða gallteppu (sjá kafla 4.3).

## Notkun handa börnum

Öryggi og verkun Candpress Comp hefur ekki verið metin hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára). Engin gögn eru fyrirliggjandi.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

Candpress Comp má taka með eða án matar.

Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi candesartans.

Engin klínískt marktæk milliverkun er til staðar milli hýdróklórtíazíðs og fæðu.

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða virkum efnum sem eru afleiður súlfonamíða. Hýdróklórtíazíð er virk súlfonamíðafleiða.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $<30$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi og/eða gallteppa.
- Þrálát blóðkalúumlækkun og blóðkalsíumhækkun.
- Þvagsýrugigt.
- Ekki má nota Candpress Comp samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### *Skert nýrnastarfsemi/nýrnaígræðsla*

Hávirkni þvagræsilyf eru ákjósanlegri en tíazíð fyrir þennan sjúklingahóp.

Þegar Candpress Comp töflur eru notaðar handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum-, kreatínín- og þvagefnisgildum.

Engin reynsla liggur fyrir af notkun Candpress Comp töflum handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

##### *Nýrnaslagæðapreglsli*

Lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósteronkerfið, þ.m.t. angiótensín II viðtakablokkar (AIIRA), geta aukið þvagefni í blóði og kreatínín í sermi hjá sjúklingum með nýrnaslagæðapreglsli báðum megin eða hjá sjúklingum með eitt nýra og nýrnaslagæðapreglsli.

##### *Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka (secondary angle-closure glaucoma)*

Súlfónamíð eða súlfónamíðafleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem leiða til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, skammvinnu nærsýni og bráðrar þrönghornsgláku. Einkenni eru meðal annars brátt tilkomin skert sjónskerpa eða verkur í auga sem koma þau yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda til viku frá því meðferð með lyfinu hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til varanlegrar sjónskerðingar. Aðalmeðferðin er að stöðva lyfjainntöku eins fljótt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum eða penicillíni.

##### *Skert blóðrúmmál*

Hjá sjúklingum með skert blóðrúmmál og/eða natríumburrð getur lágþrýstingur með einkennum komið fram, eins og lýst hefur verið fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósteronkerfið. Því er ekki mælt með notkun Candpress Comp töflum fyrir en ástandið hefur verið leiðrétt.

##### *Svæfing og skurðaðgerðir*

Lágþrýstingur getur komið fram meðan á svæfingu og skurðaðgerð stendur hjá sjúklingum sem fá meðferð með angiótensín II blokkum vegna hömlunar á renín-angiótensínkerfinu.

Örsjaldan getur lágþrýstingur orðið alvarlegur þannig að ástæða er til notkunar á vökva í bláæð og/eða æðapregjandi lyfjum.

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm, þar sem lítilsháttar breytingar á vökva- eða blóðsaltajafnvægi geta valdið lifrardái. Ekki liggur fyrir klínísk reynsla með Candpress Comp töflum handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

##### *Ósæðar- og míturlokuþreglsli (ofstækkunar hjartavöðvakvilli með teppu [obstructive hypertrophic cardiomyopathy])*

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuþreglsli sem skipta máli blóðaflræðilega eða hjá sjúklingum með ofstækkunar hjartavöðvakvilla með teppu.

##### *Frumkomið aldósteronheilkenni*

Yfirleitt svara sjúklingar með frumkomið aldósteronheilkenni ekki blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum sem verka með hömlun renín-angiotension-aldósteronkerfisins.

Því er ekki mælt með notkun Candpress Comp 8 mg/12,5 (16 mg/12,5 mg) töflum hjá þessum sjúklingahópi.

### *Truflanir á blóðsaltabúskap*

Mæla á sermisgildi blóðsalta með reglulegu millibili. Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta valdið truflunum á vökva- eða blóðsaltajafnvægi (blóðkalsíumhækkun, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðmagnesiúmlækkun og blóðlýting vegna blóðklóríðalækkunar).

Tíazíð-þvagræsilyf geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið tímabundinni og lítilsháttar aukinni kalsíumpéttni í sermi. Greinileg blóðkalsíumhækkun getur verið merki um dulið kalkvakaóhóf. Hætta á notkun tíazíða áður en gerðar eru mælingar á starfsemi kalkkirtla.

Hýdróklórtíazíð eykur, á skammtaháðan hátt, útskilnað kalíums í þvag sem leitt getur til blóðkalíumlækkunar. Þessi áhrif hýdróklórtíazíðs virðist minni þegar það er notað í samsetningu með candesartancilexetili. Hættan á blóðkalíumlækkun getur verið aukin hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum sem fá kröftuga þvagræsingu, sjúklingum þar sem inntaka salta er ekki nægjanleg og sjúklingum sem fá samhliða meðferð með barksterum eða adrenocorticotropic hormóni (ACTH).

Meðferð með candesartancilexetili getur valdið blóðkalíumhækkun, sérstaklega þegar til staðar er hjartabilun og/eða skert nýrnastarfsemi. Samhliðanotkun Candpress Comp og kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppþótar eða saltuppþótar eða annarra lyfja sem geta hækkað kalíumgildi í sermi (t.d. heparínnatríum), getur leitt til aukningar á kalíum í sermi. Mæla skal kalíum eins oft og við á.

Sýnt hefur verið fram á að tíazíð auka útskilnað magnesiúms með þvagi, sem getur leitt til blóðmagnesiúmlækkunar.

### *Áhrif á efnaskipti og innkirtla*

Meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum getur skert sykurlól. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum sykursýkislyfja, þ.m.t. insúlíns. Dulin sykursýki getur komið í ljós meðan á meðferð með tíazíði stendur. Hækkun kólesteról- og þríglýseríðgildi hafa verið tengd meðferð með tíazíð-þvagræsilyfjum. Við þá skammta sem eru í Candpress Comp hefur einungis verið greint frá lágmarksáhrifum. Tíazíð þvagræsilyf auka sermisþéttni þvagsýru og geta valdið þvagsýrugigt hjá næmum sjúklingum.

### *Ljósnaemi*

Greint hefur verið frá ljósnaemisviðbrögðum við notkun tíazíð þvagræsilyfja (sjá kafla 4.8). Mælt er með að meðferð sé stöðvuð verði vart við ljósnaemisviðbrögð. Ef nauðsynlegt er að hefja meðferð að nýju er mælt með að húðin verði varin sólargeislum eða tilbúinni (artificial) UVA geislun.

### *Meðgangna*

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II viðtakablokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem hyggja á barneignir skulu settir á blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum þar sem áhrif á meðgöngu eru þekkt, nema að áframhaldandi meðferð með angíótensín II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Þegar þungun er staðfest skal stöðva meðferð með angíótensín II viðtakablokkum strax og hefja aðra meðferð ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

### *Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu*

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

### *Almennt*

Hjá sjúklingum þar sem æðapan (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angiótensín-aldósteronkerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talin nýrnaslagæðarþrengsli) hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi, þ.m.t. angiótensín II viðtakablokkar, verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, þvageitrun, þvagþurrð eða mjög sjaldan bráðri nýrnabilun. Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur af mikil lækkun á blóðþrýstingi leitt til hjartadreps eða heilaslags hjá sjúklingum með hjartasjúkdóm af völdum blóðþurrðar (ischaemic heart disease) eða æðasjúkdóm í heila vegna blóðþurrðar (atherosclerotic cerebrovascular disease). Ofnæmisviðbrögð vegna hýdróklórtíazíðs getur komið fram hjá sjúklingum með sögu um ofnæmi eða berkjuastma og sjúklingum sem ekki hafa sögu um slíkt, en ofnæmi er líklegra hjá sjúklingum með slíka sögu.

Greint hefur verið frá versnun eða virkjun rauðra úlfa við notkun tíazíð þvagræsilyfja.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif Candpress Comp.

### *Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli*

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönnum, hefur komið í ljós aukin hætta á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hydrochlorothiazíði. Ljós-næmisáhrif hydrochlorothiazíðs geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hydrochlorothiazíð um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu. Notkun hydrochlorothiazíðs getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

### *Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)*

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega, bráða öndunarfæraeitrun, þar með talið brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS), eftir töku hýdróklórtíazíðs. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hýdróklórtíazíðs. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lágþrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun Candpress Comp og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hýdróklórtíazíð ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir inntöku hýdróklórtíazíðs.

### *Hjálparefni*

#### Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

#### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Efnasambönd sem hafa verið rannsökuð í klínískum rannsóknum á lyfjahvörfum eru m.a. warfarín, digoxín, getnaðarvarnarlyf til inntöku (þ.e. etínýlestradíól/levonorgestrel), glíbenclamíð og nifedipín. Engar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir hafa komið fram í þessum rannsóknum.

Gera má ráð fyrir að kalíumlækkandi áhrif hýdróklórtíazíðs geti aukist af völdum annarra lyfja sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur þvagræsilyf sem valda kalíumútskilnaði, hægðalyf, ampotericín, carbenoxolon, penicillín G natríum, salicílsýruafleiður, sterar, ACTH).

Samhliðanotkun Candpress Comp og kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar eða saltauppbótar, eða annarra lyfja sem geta hækkað kalíumgildi í sermi (t.d. heparínnatríum) getur valdið hækkun á kalíum í sermi. Mæla skal kalíum eins oft og við á (sjá kafla 4.4).

Blóðkalíumlækkun og blóðmagnesiumlækkun af völdum þvagræsingar eykur hættu á eiturverkunum á hjarta af völdum digitalis glýkósíða og lyfja við hjartsláttartruflunum. Mælt er með reglulegu eftirliti með kalíumgildum í sermi þegar Candpress Comp er notað með slíkum lyfjum, og eftirfarandi lyfjum sem geta valdið „torsades de pointes“:

- Lyf af flokki Ia við hjartsláttartruflunum (t.d. quinidín, hýdróquinidín, disopyramíð)
- Lyf af flokki III við hjartsláttartruflunum (t.d. amíodarón, sótalól, dófetilíd, ibutilíd)
- Sum geðrofslyf (t.d. thíoridazín, chlórprómazín, levoméprómazín, tríflíoperazín, cyamemazín, súlpiríð, sultópríð, amisúlpríð, tíapríð, pímozíð, haloperíðól, droperíðól)
- Önnur lyf (t.d. beprídíl, cisapríð, diphemaníl, erythromýcin iv, halófantrín, ketanserín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vincamín iv)

Greint hefur verið frá afturkræfri hækkun á litíumþéttni í sermi og eiturverkunum við samhliðanotkun litíums og ACE-hemla eða hýdróklórtíazíðs. Greint hefur verið frá svipuðum áhrifum vegna angíótensín II viðtakablokka. Notkun candesartans og hýdróklórtíazíðs samhliða litíum er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt þykir að nota lyfin samhliða er mælt með nánu eftirliti með litíumgildum í sermi.

Við samhliðanotkun angíótensín II viðtakablokka og bólgueyðandi gígtarlyfja (NSAIDs) (t.d. sértækir COX-2 hemlar, asetýlsalicýlsýra (>3 g/dag) og ósértækra bólgueyðandi gígtarlyfja) geta blóðþrýstingslækkandi áhrif dvínað.

Eins og við á um ACE-hemla, getur samhliðanotkun angíótensín II viðtakahemla og bólgueyðandi gígtarlyfja (NSAIDs) valdið aukinni hættu á versnandi nýrnastarfsemi, þ.m.t. hugsanlega bráðri nýrnabilun og hækkun á kalíumi í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem fyrir eru með lélega nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun samsetningarinnar, sérstaklega handa öldruðum. Sjúklingar eiga að fá ríkulegt af vökva og hafa skal í huga eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega þaðan í frá. Bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID) minnka þvagræsandi, natríumlosandi og blóðþrýstingslækkandi áhrif hýdróklórtíazíðs.

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Colestípol og colestýramín draga úr frásogi hýdróklórtíazíðs.

Áhrif vöðvaslakandi lyfja sem ekki valda afskautun (t.d. tubocúrarín) geta aukist vegna hýdróklórtíazíðs.

Tíazíð-þvagræsilyf geta hækkað kalsíumgildi í sermi vegna minnkaðs útskilnaðar. Ef nauðsynlegt er að ávísa á kalsíumuppbót eða D-vítamín skal hafa eftirlit með kalsíumgildum í sermi og breyta skömmtum samkvæmt því.

Tíazíð geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og díazoxíðs.

Andkólínvirk lyf (t.d. atrópín, bíperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða með því að draga úr hreyfingum í meltingarvegi og tæmingarhraða maga.

Tíazíð geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns.

Tíazíð geta dregið úr nýrnaútskilnaði frumueyðandi krabbameinslyfja (t.d. cyclófosfamíð, metotrexat) og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Stöðubundinn lágþrýstingur getur versnað við samhliða inntöku alkóhóls, vegna barbitúrata eða svæfingarlyfja.

Meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum getur skert sykurþol. Vera má að breyta þurfi skömmtum sykursýkislyfja, þ.m.t. insúlíns. Nota skal metformín með varúð vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu (lactic acidosis) af völdum hugsanlegrar nýrnabilunar af völdum hýdróklórtíazíðs.

Hýdróklórtíazíð getur dregið úr slagæðasvörun æðapregjandi amína (t.d. adrenalíns) en ekki nóg til að útiloka æðapregjandi áhrif.

Hýdróklórtíazíð getur aukið hættu á bráðri skertri nýrnastarfsemi sérstaklega við stóra skammta af jöðbundnu skuggaefni.

Samhliðameðferð með ciclósporíni getur aukið hættuna á þvagsýrudreyra og kvillum sem tengjast þvagsýrugigt.

Samhliðameðferð með baclofeni, amifostíni, þríhringlaga þunglyndislyfjum eða sefandi lyfjum getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif og hugsanlega valdið lágþrýstingi.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Meðganga

*Angiotensin II viðtakablokkar (AIIRAs):*

Notkun angiotensín II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II viðtakablokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun eftir útsetningu fyrir ACE-hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi; hins vegar er ekki hægt að útiloka lítillega aukna áhættu.

Á meðan ekki liggja fyrir staðfestar faraldsfræðilegar upplýsingar um áhættuna fyrir angiotensín II viðtakablokka, er hugsanlegt að svipuð áhætta eigi við þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem hyggja á barneignir skulu settir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum þar sem áhrif á meðgöngu eru þekkt, nema að áframhaldandi meðferð með angiotensín II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Þegar þungun hefur verið staðfest skal stöðva meðferð með angiotensín II viðtakablokkum strax og hefja aðra meðferð ef við á.

Vitað er að útsetning fyrir angiotensín II viðtakablokkum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu veldur fósturskaða hjá mönnum (skert nýrnastarfsemi, legvatnsþurrð, vanþroskun höfuðkúpu) og skaða hjá nýburum (nýrnabilun, lágþrýstingi, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Ef útsetning fyrir angiotensín II viðtakablokkum á sér stað frá öðrum þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á starfsemi nýrna og höfuðkúpu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur kemur fram hjá ungbörnum mæðra sem hafa tekið angiotensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

*Hýdróklórtíazíð:*

Upplýsingar um notkun hýdróklórtíazíðs hjá þunguðum konum eru takmarkaðar, sérstaklega á fyrsta þriðjungi. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Byggt á lyfjafræðilegum áhrifum hýdróklórtíazíðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu stefnt gegnflæði efna milli fósturs og fylgju í hættu og getur valdið áhrifum, eins og gulu, truflunum á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð, á fóstur og nýbura.

Ekki skal nota hýdróklórtíazíð við meðgöngubjúg, meðgönguháþrýstingi eða meðgöngueitrun vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og skertu gegnflæði til fósturs, án jákvæðra áhrifa á framgöngu sjúkdómsins.

Ekki skal nota hýdróklórtíazíð við frumkomnum háþrýstingi hjá barnshafandi konum nema í sjaldgæfum tilfellum þar sem ekki er hægt að veita aðra meðferð.

### Brjóstagjöf

#### *Angiotensin II viðtakablokkar (AIIRAs):*

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun candesartan meðan á brjóstagjöf stendur, er notkun candesartan ekki ráðlögð og æskilegt er að skipt sé yfir í aðra meðferð þar sem þekking á öryggi lyfs er meiri, meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um er að ræða nýbura eða fyrirbura.

#### *Hýdróklórtíazíð:*

Hýdróklórtíazíð skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Tíazíð í stórum skömmtum veldur mjög aukinni þvagmyndun og getur hindrað mjólkurmyndun. Notkun hýdróklórtíazíðs meðan á brjóstagjöf stendur er ekki ráðlögð. Ef hýdróklórtíazíð er notað meðan á brjóstagjöf stendur, eiga skammtar að vera eins lágir og mögulegt er.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal hafa í huga að sjúklingur, sem meðhöndlaður er með Candpress Comp, getur fundið fyrir sundli eða þreytu.

## **4.8 Aukaverkanir**

Í klínískum samanburðarrannsóknum með candesartancilexetili/hýdróklórtíazíði voru aukaverkanir vægar og tímabundnar. Tíðnin þegar meðferð var hætt vegna aukaverkana var svipuð fyrir candesartancilexetil/hýdróklórtíazíð (2,3 - 3,3%) og lyfleysu (2,7 – 4,3%).

Í klínískum rannsóknum með candesartancilexetili/hýdróklórtíazíði, voru aukaverkanirnar takmarkaðar við þær sem hafði áður verið greint frá með candesartancilexetili og/eða hýdróklórtíazíði.

Í töflunni fyrir neðan eru aukaverkanir candesartancilexetils úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Í safngreiningu á upplýsingum úr klínískum rannsóknum á sjúklingum með háþrýsting, voru aukaverkanir af völdum candesartancilexetils skilgreindar út frá tíðni aukaverkana af völdum candesartancilexetils sem var að minnsta kosti 1% hærri en sú tíðni með lyfleysu.

Aukaverkanirnar eru tíðniflokkaðar á eftirfarandi hátt í kafla 4.8: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ) algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Öndunarfærasýking
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningahrap
Efnaskipti og næring	Koma örsjaldan fyrir	Blóðkalíumhækkun, blóðnatríumlækkun
Taugakerfi	Algengar	Sundl/svimi, höfuðverkur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Koma örsjaldan fyrir	Hósti
Meltingarfæri	Koma örsjaldan fyrir Ekki þekkt	Ógleði Niðurgangur
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Hækkun lifrarensíma, óeðlileg lifrarstarfsemi eða lifrabólga
Húð og undirhúð	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisbjúgur, útbrot, ofsakláði, kláði
Stoðkerfi og stoðvefur	Koma örsjaldan fyrir	Bakverkur, liðverkur, vöðvaþrautir
Nýru og þvagfæri	Koma örsjaldan fyrir	Skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun hjá næmum sjúklingum (sjá kafla 4.4)

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum við meðferð með hýdróklórtíazíði einu sér, venjulega með 25 mg skammti eða stærri.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Ekki þekkt	Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)
Blóð og eitlar	Mjög sjaldgæfar	Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð/kyrningahrap, blóðflagnafæð, vanmyndunarblóðleysi, beinmergsbæling, blóðlýsublóðleysi
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðsykurshækkun, þvagsýrudreyri, truflanir á blóðsaltabúskap (þ.m.t. blóðnatríumlækkun og blóðkalíumlækkun)
Geðræn vandamál	Mjög sjaldgæfar	Svefntruflanir, þunglyndi, eirðarleysi
Taugakerfi	Algengar Mjög sjaldgæfar	Sundl, svimi Náladofi
Augu	Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Tímabundin þokusýn Bráð nærsýni, bráð þrönghornsgláka, vökväsöfnun í æðu
Hjarta	Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir
Æðar	Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Stöðubundinn lágþrýstingur Drepmyndandi blóðæðabólga (æðabólga, æðabólgur í húð)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Koma örsjaldan fyrir	Brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4)

Meltingarfæri	Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Lystarleysi, minnkuð matarlyst, magaerting, niðurgangur, hægðatregða Brisbólga
Lifur og gall	Mjög sjaldgæfar	Gula (gula vegna gallteppu í lifur - intrahepatic cholestatic jaundice)
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Útbrot, ofsakláði, ljósnæmisviðbrögð  Eitturnardreplos í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), helluroðalík (lupus erythematosus-like) einkenni í húð, endurvirkjun helluroða í húð
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög sjaldgæfar	Vöðvakrampi
Nýru og þvagfæri	Algengar Mjög sjaldgæfar	Sykurmiga Vanstarfsemi nýrna og millilífesbólga nýra
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar Mjög sjaldgæfar	Þróttleysi  Hiti
Rannsóknaniðurstöður	Algengar Mjög sjaldgæfar	Hækkanir á kólesteróli og þríglýseríðum  Hækkanir á blóðnitri (BUN) og kreatíníni í sermi

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

### *Einkenni*

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum áhrifum má gera ráð fyrir að við ofskömmun candesartancilexetils komi helst fram lágþrýstingur með einkennum og sundl. Í stökum tilkynningum um ofskömmun (allt að 672 mg af candesartancilexetili) náðu sjúklingar sér án eftirmála.

Ofskömmun með hýdróklórtíazíði lýsir sér einkum með bráðu vökva- og blóðsaltatapi.

Einnig geta einkenni eins og sundl, lágþrýstingur, þorsti, hraðtaktur, hjartsláttartruflanir frá sleglum, slæving/skert meðvitund og vöðvakrampar komið fram.

### *Meðferð*

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmun Candpress Comp taflna. Lagt er til að gripið sé til eftirfarandi aðgerða við ofskömmun.

Hafa á í huga að framkalla uppköst og beita magaskolun þegar það á við. Ef lágþrýstingur með einkennum kemur fram á að hefja meðferð eftir einkennum og fylgjast með lífsmörkum. Koma á sjúklingi í útafliggjandi stöðu með fætur í upphækkaðri stöðu. Ef það nægir ekki, skal auka plasmarúmmál með innrennsli á jafnþrýstinni saltvatnslausn. Skoða á blóðsalta- og sýrujafnvægi og leiðréttu ef þörf er á. Nota má adrenvirk lyf ef ofangreindar aðgerðir reynast ófullnægjandi. Ekki er að hægt að fjarlægja candesartan með blóðskilun. Ekki er vitað í hve miklum mæli er hægt að fjarlægja hýdróklórtíazíð með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkur eftir verkun: Angiótensín II blokkar í blöndum með þvagræsilyfjum, ATC flokkur: C09DA06.

Angiótensín II er aðal æðavirka hormónið í renín-angiótensín-aldósteronkerfinu og á þátt í lífeðlismeinafræði háþrýstings og annarra sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi. Það á einnig þátt í sjúkdómsmyndun vefjaauka (hypertrophy) og skemmd marklíffæris (end organ).

Helstu lífeðlisfræðileg áhrif angiótensín II, eins og æðasamdráttur, aldósteronörvun, stjórnun blóðsalta- og vökvajafnvægis og örvun frumuvaxtar, verða um viðtaka af gerð 1 (AT<sub>1</sub>).

Candesartancilexetil er forlyf sem umbreytist hratt í virka efnið, candesartan, vegna estervatnsrofs meðan á frásogi úr meltingarvegi stendur. Candesartan er angiótensín II viðtakablokki, sértækur fyrir AT<sub>1</sub> viðtaka, með sterka bindingu við og hæga losun frá viðtakanum. Það hefur enga virkni sem örvi.

Candesartan hefur ekki áhrif á ACE eða önnur ensímkerfi sem venjulega tengjast notkun ACE-hemla. Þar sem engin áhrif eru á niðurbrot kírnína eða umbrot annarra efna, eins og „substance P“ er ólíklegt að angiótensín II viðtakablokkar tengist hósta. Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem candesartancilexetil var borið saman við ACE-hemla, var tíðni hósta lægri hjá sjúklingum sem fengu candesartancilexetil. Candesartan binst hvorki við né blokkar aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem vitað er að eru mikilvæg í stjórnun á hjarta- og æðakerfi. Blokkun AT<sub>1</sub> viðtaka leiðir til skammtaháðrar aukningar á renínvirkni í plasma, hækkaðra gilda angiótensíns I og angiótensíns II og lækkaðra gilda aldósterons í plasma.

Áhrif candesartancilexetils 8-16 mg (12 mg skammtur að meðaltali) einu sinni á sólarhring á sjúkdómsástand og dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma voru metin í slembaðri, klínískri rannsókn hjá 4.937 öldruðum sjúklingum (á aldrinum 70-89 ára; 21% 80 ára og eldri) með vægan til í meðallagi alvarlegan háþrýsting sem fylgt var eftir í að meðaltali 3,7 ár (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Sjúklingarnir fengu candesartan eða lyfleysu ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi meðferðum sem bætt var við eftir þörfum. Hjá candesartan hópnum lækkaði blóðþrýstingurinn úr 166/90 í 145/80 mmHg og úr 167/90 í 149/82 mmHg hjá samanburðarhópnum. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á helstu endapunktunum, alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma, heilaslagi sem leiddi ekki til dauða og hjartadrepis sem leiddi ekki til dauða). Fram komu 26,7 atvik á hver 1.000 sjúklingaár í candesartan hópnum á móti 30,0 atvikum á hver 1.000 sjúklingaár hjá samanburðarhópnum (hlutfallsleg áhætta 0,89, 95% CI 0,75 til 1,06, p=0,19).

Hýdróklórtíazíð hemur virka endurupptöku natríums, einkum í fjarlægum (distal) nýrnaþíplum og eykur útskilnað natríums, klóríðs og vatns. Nýrnaútskilnaður kalíums og magnesíums eykst á skammtaháðan hátt, en kalsíum er endurupptekið í auknum mæli. Hýdróklórtíazíð minnkar rúmmál plasma og utanfrumuvökva og dregur úr hjartaútfalli og blóðþrýstingi.

Við langtímameðferð eykst blóðþrýstingslækkunin vegna minnkaðs útæðaviðnáms.

Í stórum klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að langtímameðferð með hýdróklórtíazíði dregur úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma.

Candesartan og hýdróklórtíazíð hafa samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun.

Hjá sjúklingum með háþrýsting valda candesartancilexetil/hýdróklórtíazíð töflur skammtaháðri og langvarandi lækkun á slagæðablóðþrýstingi án þess að hjartslátturinn verði um leið hraðari (without reflex increase). Ekkert bendir til alvarlegs eða óeðlilega mikils lágþrýstings eftir fyrsta skammt eða versunar þegar meðferð er hætt. Eftir stakan skammt af candesartancilexetil/hýdróklórtíazíð hefst blóðþrýstingslækkandi verkun venjulega innan 2 klst. Við áframhaldandi meðferð næst mestur hluti blóðþrýstingslækkandi verkunarinnar innan fjögurra vikna og helst hún við langtíma meðferð. Notkun candesartancilexetils/hýdróklórtíazíðs einu sinni á sólarhring nægir til að halda jafnri blóðþrýstingslækkun í 24 klst. og er lítil munur á hámarks- og lágmarksverkun yfir skammtabilið. Í tvíblindri, slembaðri rannsókn lækkaði candesartancilexetil/hýdróklórtíazíð 16 mg/12,5 mg tafla einu sinni á sólarhring blóðþrýsting marktækt meira og veitti fullnægjandi stjórn hjá marktækt fleiri sjúklingum en samsetning með losartan/hýdróklórtíazíð 50 mg/12,5 mg einu sinni á sólarhring.

Í tvíblindum, slembuðum rannsóknum var tíðni aukaverkana, einkum hósta, lægri við meðferð með candesartancilexetili/hýdróklórtíazíði en við meðferð með blöndu ACE-hemla og hýdróklórtíazíðs.

Í tveimur klínískum rannsóknum (slembuðum, tvíblindum, samhliða og með lyfleysu) með 275 annars vegar og 1.524 slembiröðuðum sjúklingum hins vegar, lækkuðu candesartancilexetil/hýdróklórtíazíð 32 mg/12,5 mg og 32 mg/25 mg blöndurnar blóðþrýsting um 22/15 mmHg og 21/14 mmHg, talið í sömu röð, og höfðu marktækt meiri áhrif en sömu lyf ein sér.

Í slembaðri, tvíblindri, samhliða klínískri rannsókn með 1.975 slembiröðuðum sjúklingum þar sem ekki hafði náðst nægjanleg stjórn á blóðþrýstingi með 32 mg af candesartancilexetili einu sinni á sólarhring, lækkuðu 12,5 mg eða 25 mg af hýdróklórtíazíði blóðþrýstinginn enn frekar. 32 mg/25 mg candesartancilexetil/hýdróklórtíazíð blandan hafði marktækt meiri áhrif en 32 mg/12,5 mg blandan og var meðal heildarblóðþrýstingslækkunin 16/10 mmHg og 13/9 mmHg, talið í sömu röð.

Candesartancilexetil/hýdróklórtíazíð hefur svipuð áhrif hjá sjúklingum óháð aldri og kyni.

Sem stendur liggja engar upplýsingar fyrir um notkun candesartancilexetils/hýdróklórtíazíðs hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóma/nýrnakvilla, skerta starfsemi vinstri slegils/hjartabilun og sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep.

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í markliffæri.

VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætt á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum.

Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilaslaga var algengara hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftar var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum

sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

### Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hydrochlorothiazids ( $\geq 50.000$  mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hydrochlorothiazidi: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun ( $\sim 25.000$  mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt ( $\sim 100.000$  mg) (sjá einnig kafla 4.4).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Samhliðanotkun candesartancilexetils og hýdróklórtíazíðs hefur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf hvors lyfs fyrir sig.

### Frásög og dreifing

#### *Candesartancilexetil*

Eftir inntöku umbreytist candesartancilexetil í virka efnið candesartan.

Nýting candesartans er u.þ.b. 40% eftir inntöku á candesartancilexetili í lausn.

Hlutfallslegt aðgengi (relative bioavailability) candesartancilexetils úr töflum samanborið við aðgengi úr þessari lausn var um 34% með mjög litlum frávikum.

Meðalhámarksþéttni í sermi ( $C_{max}$ ) næst 3-4 klst. eftir inntöku töflu.

Þéttni candesartans í sermi eykst línulega með stækkandi skömmtum á lækningalegu skammtabili.

Ekki hefur greinst neinn munur á lyfjahvörfum candesartans eftir kyni.

Flatarmál undir sermisþéttni-tíma ferli (AUC) fyrir candesartan breytist ekki marktækt vegna fæðu.

Candesartan er í miklum mæli bundið plasmapróteinum (meira en 99%).

Dreifingarrúmmál candesartans er 0,1 l/kg.

#### *Hýdróklórtíazíð*

Hýdróklórtíazíð frásogast hratt úr meltingarveginum og er nýting þess um 70%.

Sé fæðu neytt samhliða eykst frásogið um u.þ.b. 15%.

Aðgengið getur minnkað hjá sjúklingum með hjartabilun og greinilegan bjúg.

Próteinbinding hýdróklórtíazíðs í plasma er um 60%.

Dreifingarrúmmálið er um það bil 0,8 l/kg.

### Umbrot og brotthvarf

#### *Candesartancilexetil*

Brotthvarf candesartans verður einkum á óbreyttu formi í þvag og gall og einungis að litlu leyti fjarlægt með umbrotum í lifur (CYP2C9). Fyrirliggjandi rannsóknir á milliverkunum benda ekki til áhrifa á CYP2C9 og CYP3A4. Með hliðsjón af *in vitro* gögnum er ekki gert ráð fyrir milliverkunum *in vivo* við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 ísóensímanna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4. Lokahelmingunartími ( $t_{1/2}$ ) candesartans er um 9 klst. Engin uppsöfnun á sér stað við endurtekna skammta. Helmingunartími candesartans helst óbreyttur (um það bil 9 klst.) eftir gjöf candesartancilexetils í samsetningu með hýdróklórtíazíði.

Engin frekari uppsöfnun candesartans á sér stað við endurtekna skammta af samsetningunni, samanborið við meðferð með einu lyfi.

Heildar plasmaúthreinsun candesartans er um 0,37 ml/mín./kg, með nýrnaúthreinsun um 0,19 ml/mín./kg. Brotthvarf candesartans um nýru verður bæði með gauklasíun og virkri seytingu um nýrnápíplur. Eftir inntöku á <sup>14</sup>C-merktu candesartancilexetili skiljast um 26% af skammtinum út með þvagi sem candesartan og 7% sem óvirkt umbrotsefni en um 56% af skammtinum finnst í hægðum sem candesartan og 10% sem óvirka umbrotsefnið.

#### *Hýdróklórtíazíð*

Hýdróklórtíazíð umbrotnar ekki og skilst nánast að fullu út sem óbreytt lyf með gauklasíun og virkri seytingu um nýrnápíplur. Lokahelmingunartími  $t_{1/2}$  hýdróklórtíazíðs er um 8 klst.

Brotthvarf um 70% af innteknum skammti verður með þvagi á innan við 48 klst.

Helmingunartími hýdróklórtíazíðs helst óbreyttur (um 8 klst.) eftir gjöf hýdróklórtíazíðs með candesartancilexetili. Engin frekari uppsöfnun hýdróklórtíazíðs á sér stað eftir endurtekna skammta samsetningarinnar, samanborið við meðferð með einu lyfi.

#### Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

##### *Candesartancilexetil*

Hjá öldruðum (eldri en 65 ára) eykst  $C_{max}$  um u.þ.b. 50% og AUC um u.þ.b. 80% fyrir candesartan samanborið við unga einstaklinga.

Engu að síður er blóðþrýstingssvörun og tíðni aukaverkana svipuð eftir gefinn skammt af candesartancilexetili/hýdróklórtíazíði hjá ungum og öldruðum (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi jókst  $C_{max}$  um u.þ.b. 50% og AUC um u.þ.b. 70% fyrir candesartan í kjölfar endurtekinna skammta en loka  $t_{1/2}$  breyttist ekki, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Samsvarandi breytingar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi voru um 50% hækkun á  $C_{max}$  og 110% stækkun á AUC.

Lokahelmingunartími  $t_{1/2}$  candesartans var um það bil tvöfalt lengri hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahlvörf hjá sjúklingum í blóðskilun voru svipuð og hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Í tveimur rannsóknum, báðum með sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, var aukning á meðaltalsgildi AUC candesartans um u.þ.b. 20% í annarri rannsókninni og 80% í hinnari (sjá kafla 4.2). Engin reynsla er hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

#### *Hýdróklórtíazíð*

Loka  $t_{1/2}$  hýdróklórtíazíðs er lengri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engar nýjar eiturvekanir komu fram fyrir samsetninguna samanborið við það sem sést hefur fyrir hvort efnið fyrir sig. Í forklínískum rannsóknum á öryggi hafði candesartan áhrif á nýru og mæligildi rauðra blóðkorna við stóra skammta hjá músum, rottum, hundum og öpum.

Candesartan olli lækkun á mæligildum rauðra blóðkorna (rauðkorn, blóðrauði, blóðkornahlutfall).

Áhrif á nýrun (eins og endurmyndun (regeneration), þan, lútsækni (basophilia) pípla; aukin plasmabéttni þvagefnis og kreatíníns) jukust vegna candesartans sem gæti stafað af lágþrýstingsáhrifum sem leiða til breytinga á gegnflæði nýra.

Hýdróklórtíazíð til viðbótar eykur nýrnaskemmdir candesartans.

Að auki jók candesartan vefjaauka/ofvöxt juxtaglomerular frumna.

Litið er svo á að þessar breytingar séu vegna lyfjafræðilegra áhrifa candesartans og að þau hafi litla klínísku þýðingu.

Eiturverkanir á fóstur seint á meðgöngu hafa sést með candesartani. Hýdróklórtíazíð til viðbótar hafði ekki marktæk áhrif á niðurstöður rannsókna á fósturþroska hjá rottum, músum eða kanínum (sjá kafla 4.6).

Sýnt hefur verið fram á stökkbreytandi virkni candesartans og hýdróklórtíazíðs við mjög háa þéttni/stóra skammta. Upplýsingar úr *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eiturverkunum á erfðaefni gefa til kynna að ólíklegt sé að fram komi stökkbreytandi eða litningasundrandi virkni candesartans og hýdróklórtíazíðs við aðstæður sem eru til staðar við klíníska notkun.

Ekki hefur verið sýnt fram á að efnin hafi krabbameinsvaldandi áhrif.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Mjólkursykurseinhýdrat  
Maísterkja  
Hydroxýprópýlsellulósa  
Natríumkrosskarmellósa  
Magnesíumsterat  
Tríetílsítrat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC-PVDC/Ál þynnur  
Pakkningastærðir: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98, 100 töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun>**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/11/054/02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. júlí 2011.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. nóvember 2017.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

10. febrúar 2023.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>