

1. LEGEMIDLETS NAVN

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 8 mg/12,5 mg tabletter
Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 16 mg/12,5 mg tabletter
Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 32 mg/12,5 mg tabletter
Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 32 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 8 mg/12,5 mg:
Én tablett inneholder 8 mg kandesartancileksetil og 12,5 mg hydroklortiazid.
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 66,2 mg laktose (som monohydrat).

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 16 mg/12,5 mg:
Én tablett inneholder 16 mg kandesartancileksetil og 12,5 mg hydroklortiazid.
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 58,1 mg laktose (som monohydrat).

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 32 mg/12,5 mg:
Én tablett inneholder 32 mg kandesartancileksetil og 12,5 mg hydroklortiazid.
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 106,5 mg laktose (som monohydrat).

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 32 mg/25 mg:
Én tablett inneholder 32 mg kandesartancileksetil og 25 mg hydroklortiazid.
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 93,9 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 8 mg/12,5 mg:
Hvite til gulhvite, ovale, bikonvekse, 9,5 x 4,5 mm, udrasjerte tabletter med skråkant og delestrek på begge sider.

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 16 mg/12,5 mg:
Ferskenfarget til lys oransje, ovale, bikonvekse, 9,5 x 4,5 mm, udrasjerte tabletter med skråkant og delestrek på begge sider.

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 32 mg/12,5 mg:
Lys gulfarget til gulfarget, ovale, bikonvekse, 11,0 x 6,5 mm, udrasjerte tabletter med skråkant og delestrek på begge sider.

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 32 mg/25 mg:
Ferskenfarget til lys oransje, ovale, bikonvekse, 11,0 x 6,5 mm, udrasjerte tabletter med skråkant og delestrek på begge sider.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion er indisert for:

- Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne der man ikke får optimal kontroll av blodtrykket med kandesartancileksetil- eller hydroklortiazid-monoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose med Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion er én tablett daglig. Dosetitrering av enkeltkomponentene (kandesartancileksetil og hydroklortiazid) anbefales. En direkte overgang fra monoterapi til Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion kan vurderes hvis det er klinisk forsvarlig. Dosetitrering av kandesartancileksetil anbefales hvis man går over fra hydroklortiazid-monoterapi. Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion kan administreres til pasienter der man ikke får optimal kontroll av blodtrykket med kandesartancileksetil- eller hydroklortiazid-monoterapi eller Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion i lavere doser.

Det meste av den antihypertensive effekten oppnås vanligvis innen 4 uker etter behandlingsstart.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering til eldre.

Pasienter med intravaskulær hypovolemi

Dosetitrering av kandesartancileksetil anbefales til pasienter med risiko for hypotensjon, som f.eks. pasienter med mulig hypovolemi (en startdose med kandesartancileksetil på 4 mg kan vurderes til slike pasienter).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosetitrering anbefales til pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-80 ml/min/1,73 m² BSA). Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion er kontraindisert til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73m² BSA) (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosetitrering av kandesartancileksetil anbefales til pasienter med lett til moderat kronisk leversykdom.

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion er kontraindisert til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion er ikke vist hos barn og ungdom under 18 år. Ingen data foreligger.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion kan tas med eller uten mat.

Biotilgjengeligheten av kandesartan påvirkes ikke av mat.

Det er ingen klinisk signifikant interaksjon mellom hydroklortiazid og mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffene, ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller sulfonamid-deriverte virkestoffer. Hydroklortiazid er et sulfonamid-derivert virkestoff
- andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73m² BSA)
- alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase

- refraktorisk hypokalemi og hyperkalsemi
- podagra/urinsyre gikt

Samtidig bruk av Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt).

Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt nyrefunksjon

Forandringer i nyrefunksjonen kan forventes, som ved andre midler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet, hos mottakelige pasienter behandlet med Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion (se pkt. 4.3).

Nyretransplantasjon

Det er begrenset klinisk dokumentasjon med bruk av kombinasjonen kandesartan/hydroklortiazid til pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Nyrearteriostenose

Legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, inkludert angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAs), kan gi økt blodurea og serumkreatinin hos pasienter med tosidig nyrearteriostenose eller stenose av arterien til den eneste gjenværende nyren.

Intravaskulær hypovolemi

Hos pasienter med intravaskulær hypovolemi og/eller hyponatremi kan symptomatisk hypotensjon forekomme, som beskrevet for andre virkestoffer som virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Derfor anbefales ikke Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion til slike pasienter før denne tilstanden er utbedret.

Anestesi og kirurgi

Hypotensjon kan forekomme ved anestesi og kirurgi hos pasienter som behandles med AIIRAs, fordi renin-angiotensin-systemet hemmes. I svært sjeldne tilfeller kan hypotensjonen være så alvorlig at det er nødvendig med intravenøs væsketilførsel og/eller blodtrykksstimulerende midler (vasopressorer).

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, siden små endringer av væske- og elektrolyttbalansen kan føre til leverkoma. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralklaffstenose (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Som ved bruk av andre vasodilatorer, bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med hemodynamisk relevant aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer som virker ved å hemme renin-angiotensin-systemet. Derfor anbefales ikke Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion til denne populasjonen.

Elektrolyttubalanse

Serumelektrolytter bør måles regelmessig ved passende intervaller.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan føre til væske- eller elektrolyttubalanse (hyperkalsemi, hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi og hypokloremisk alkalose).

Tiaziddiuretika kan redusere utskillelsen av kalsium gjennom urinen og kan føre til forbigående og noe økte kalsiumkonsentrasjoner i serum.

Markert hyperkalsemi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Bruken av tiazider bør avbrytes før paratyroidfunksjonen testes.

Hydroklortiazid gir doseavhengig økning av kaliumutskillelsen gjennom urinen, noe som kan føre til hypokalemi. Denne virkningen av hydroklortiazid ser ut til å være mindre åpenbar i kombinasjon med kandesartancileksetil. Risikoen for hypokalemi kan øke hos pasienter med skrumplever (levercirrhose), hos pasienter med økt urinutskillelse, hos pasienter med utilstrekkelig oralt inntak av elektrolytter, og hos pasienter som også behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotropisk hormon (ACTH).

Behandling med kandesartancileksetil kan føre til hyperkalemi, spesielt hos pasienter med hjertesvikt og/eller nedsatt nyrefunksjon. Samtidig bruk av Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion og ACE-hemmere, aliskiren, kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatningsmidler eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået i serum (f.eks. heparinnatrium, trimetoprim/sulfametoksazol (ko-trimoksazol)), kan føre til forhøyet nivå av serumkalium. Kaliumnivået bør overvåkes ved behov. Tiazider har vist seg å øke utskillelsen av magnesium gjennom urinen, noe som kan føre til hypomagnesemi.

Metabolske og endokrine virkninger

Behandling med tiaziddiuretika kan føre til svekket glukosetoleranse. Det kan være nødvendig å justere dosen med diabetesmedisiner, inkludert insulin. Latent diabetes mellitus kan bli åpenbar under behandling med tiazider. Økninger i kolesterol- og triglyseridnivåer har vært forbundet med behandling med tiaziddiuretika. Med dosene i Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion er det kun observert minimale virkninger. Tiaziddiuretika øker urinsyrekonsentrasjonen i serum og kan føre til podagra hos utsatte pasienter.

Fotosensitivitet

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivitet under bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis det oppstår en fotosensitivitetsreaksjon, anbefales det å avbryte behandlingen. Hvis behandlingen må gjenopptas, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sollys eller kunstig UVA-stråling.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ). Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær trangvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarpheit eller okulær smerte, og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere legemidlet så raskt som mulig. Umiddelbare medisinske eller kirurgiske behandlinger må vurderes dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om ARDS, bør Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Generelt

Hos pasienter med kardonus og nyrefunksjon som hovedsakelig avhenger av renin-angiotensin-aldosteron-systemets aktivitet (f.eks. pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, inkludert AIIRAs, blitt assosiert med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller, i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt. Som med andre blodtrykkssenkende midler kan kraftig blodtrykksfall hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller aterosklerotisk cerebrovaskulær sykdom føre til hjerteinfarkt eller slag.

Det kan forekomme overfølsomhetsreaksjoner på hydroklortiazider hos pasienter med eller uten anamnese med allergi eller bronkittastma, men det er mer sannsynlig hos pasienter med en slik anamnese.

Det er rapportert om akutt forverring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus ved bruk av tiaziddiuretika.

Den antihypertensive effekten av Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion kan økes av andre antihypertensiva.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Graviditet

AIIRAs bør ikke initieres under graviditet. Med mindre fortsatt AIIRA-behandling blir ansett som absolutt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, bytte over til alternative antihypertensive behandlinger som har en dokumentert sikkerhetsprofil for bruk under svangerskap. Hvis det konstateres svangerskap, bør behandling med AIIRAs seponeres umiddelbart, og alternativ behandling bør startes hvis det er hensiktsmessig (se pkt. 4.3 og 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Stoffer som er undersøkt i kliniske farmakokinetiske studier inkluderer warfarin, digoksin, orale antikonsepsjonsmidler (dvs. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid og nifedipin. Det ble ikke funnet noen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner under disse studiene.

Det kan forventes at den kaliumsenkende effekten av hydroklortiazider potenseres av andre legemidler som forbindes med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, avføringsmidler, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G-natrium, salisylsyrederivater, steroider, ACTH).

Samtidig bruk av Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatningsmidler eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået i serum (f.eks. heparinnatrium, trimetoprim/sulfametoksazol (ko-trimoksazol)), kan føre til forhøyet nivå av serumkalium. Overvåking av kalium bør settes i gang ved behov (se pkt. 4.4).

Diuretikainduisert hypokalemi og hypomagnesemi predisponerer for den potensielt kardiotoksiske effekten av digitalisglykosider og antiarytmika. Regelmessig overvåking av serumkalium anbefales hvis Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion administreres sammen med slike legemidler og sammen med følgende legemidler, som kan fremkalle torsades de pointes:

- Klasse Ia-antiarytmika (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- Klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Enkelte antipsykotika (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Andre (f.eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Samtidig administrasjon av litium og ACE-hemmere eller hydroklortiazid er rapportert å gi reversibel økning av serumkonsentrasjon og toksisitet av litium. Dette er også rapportert med AIIRAs. Bruk av kandesartan og hydroklortiazid samtidig med litium anbefales ikke. Hvis denne kombinasjonen er nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitiumnivåene.

Hvis AIIRAs administreres samtidig med NSAIDs (f.eks. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g per dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan dette svekke den antihypertensive virkningen.

Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av AIIRAs og NSAIDs føre til økt risiko for ytterligere svekking av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, og en økning i serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør kun administreres med forsiktighet, spesielt til eldre. Pasienter bør hydreres tilstrekkelig, og man bør vurdere monitorering av nyrefunksjonen ved start av samtidig behandling, og deretter regelmessig.

Den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av hydroklortiazid dempes av NSAIDs.

Absorpsjonen av hydroklortiazid reduseres av kolestipol eller kolestyramin.

Effekten av ikke-depolariserende skjelett-muskelrelaksantia (f.eks. tubokurarin) kan potensieres av hydroklortiazid.

Tiaziddiuretika kan øke kalsiumnivåene i serum på grunn av redusert utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller D-vitamin må forskrives, bør serumkalsiumnivåene overvåkes, og dosen justeres tilsvarende.

Den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan forsterkes av tiazider.

Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten til tiaziddiuretika ved å redusere gastrointestinal motilitet og magens tømmefrekvens.

Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger forårsaket av amantadin.

Tiazider kan redusere utskillelsen av cytotoksiske legemidler i nyrene (f.eks. syklofosfamid, metotreksat) og potensierte deres myelosuppressive virkninger.

Postural hypotensjon kan bli forverret ved samtidig inntak av alkohol, barbiturater eller anestesimidler.

Behandling med tiaziddiuretika kan føre til svekket glukosetoleranse. Det kan være nødvendig å justere dosen med diabetesmedisiner, inkludert insulin. Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risikoen for laktisk acidose induert av mulig funksjonell nyresvikt forbundet med hydroklortiazid.

Hydroklortiazid kan føre til reduksjon av arterienes respons på pressoraminer (f.eks. adrenalin), men ikke tilstrekkelig til å utelukke en pressoreffekt.

Hydroklortiazid kan øke risikoen for akutt nyresvikt, spesielt med høye doser av jodholdig kontrastmiddel.

Samtidig behandling med ciklosporin kan øke faren for hyperurikemi og urinsyregikt-lignende komplikasjoner.

Samtidig behandling med baklofen, amifostin, trisykliske antidepressiva eller antipsykotika kan medføre økt antihypertensiv effekt og kan indusere hypotensjon.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA):

Det anbefales ikke å bruke AIIRAs i svangerskapets første trimester (se pkt. 4.4). Bruk av AIIRAs er kontraindisert i svangerskapets andre og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke funnet epidemiologisk avgjørende bevis vedrørende risikoen for teratogenitet etter eksponering for ACE-hemmere i svangerskapets første trimester, men en liten økning i risikoen kan ikke utelukkes. Selv om det ikke foreligger kontrollerte epidemiologiske data om risikoen forbundet med AIIRAs, kan det finnes en lignende risiko for denne typen legemiddel. Med mindre fortsatt AIIRA-behandling blir ansett som absolutt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide bytte over til alternative antihypertensive behandlinger som har en dokumentert sikkerhetsprofil for bruk under svangerskap. Hvis det konstateres svangerskap, bør behandling med AIIRAs seponeres umiddelbart, og alternativ behandling bør startes hvis det er hensiktsmessig.

Det er kjent at eksponering for AIIRA-behandling i svangerskapets andre og tredje trimester fremkaller human fetotoksitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnios, forsinket ossifisering av skallen) og neonatal toksitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se pkt. 5.3).

Hvis det har forekommet eksponering for AIIRAs fra og med svangerskapets andre trimester, anbefales ultralydkontroll av nyrefunksjonen og skallen.

Spedbarn med mødre som har tatt AIIRAs, bør overvåkes nøye for tegn på hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid:

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over i placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjon og medføre ikterus, elektrolyttubalanse og trombocytopeni hos fostre og nyfødte.

På grunn av risikoen for redusert plasmavolum og hypoperfusjon av placenta, bør ikke hydroklortiazid brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid bør derfor ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Amming

Angiotensin II-reseptorantagonister:

Det finnes ikke tilgjengelig informasjon om bruk av Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion under amming. Derfor anbefales ikke Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion. Alternative behandlinger med bedre dokumentert sikkerhetsprofil under amming er å foretrekke, særlig ved amming av et nyfødt eller for tidlig født barn.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelk. Tiazider i høye doser som forårsaker diurese kan forstyrre melkeproduksjonen. Bruk av Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion under amming anbefales ikke.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier vedrørende evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at episoder med svimmelhet eller tretthet kan forekomme under behandling med Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion.

4.8 Bivirkninger

I kontrollerte kliniske studier med kandesartancileksetil/hydroklortiazid var bivirkningene milde og forbigående.

Antall pasienter som trakk seg fra studiene på grunn av bivirkninger, var sammenlignbart for kandesartancileksetil/hydroklortiazid (2,3-3,3 %) og placebo (2,7-4,3 %).

I kliniske studier med kandesartancileksetil/hydroklortiazid var bivirkningene begrenset til de som ble rapportert tidligere med kandesartancileksetil og/eller hydroklortiazid.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger med kandesartancileksetil fra kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring. I en analyse av sammenslåtte data fra flere kliniske studier på hypertensive pasienter ble bivirkninger med kandesartancileksetil definert ut fra forekomst av bivirkninger med kandesartancileksetil på minst 1 % høyere enn forekomsten for placebo.

Frekvensene som brukes i tabellene i pkt. 4.8, er: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksjoner og parasittære sykdommer	Vanlige	Luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne	Hyperkalemi, hyponatremi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet/vertigo, hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært sjeldne	Kvalme
	Ikke kjent	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Økte leverenzymmer, unormal leverfunksjon eller hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Angioødem, utslett, urtikaria, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Ryggsmerter, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Svekket nyrefunksjon, inkludert nyresvikt hos utsatte pasienter (se pkt. 4.4)

Tabellen nedenfor viser bivirkninger med hydroklortiazid som monoterapi, vanligvis med doser på 25 mg eller høyere.

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Leukopeni, nøytrofopeni/agranulocytose, trombocytopeni, aplastisk anemi, beinmargdepresjon, hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte- og Ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperglykemi, hyperurikemi, elektrolyttubalanse (inkludert hyponatremi og hypokalemi)
Psykiatriske lidelser	Sjeldne	Søvnforstyrrelser, depresjon, uro
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Ørhet, vertigo
	Sjeldne	Parestesi
Øyesykdommer	Sjeldne	Forbigående tåkesyn
	Ikke kjent	Akutt myopi, akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
Hjertesykdommer	Sjeldne	Hjertearytmi
Karsykdommer	Mindre vanlige	Postural hypotensjon
	Sjeldne	Nekrotiserende angiitt (vaskulitt, kutan vaskulitt)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Anoreksi, tap av appetitt, mageirritasjon, diaré, forstoppelse
	Sjeldne	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett, urtikaria, fotosensitivitetsreaksjoner
	Sjeldne	Toksisk epidermal nekrolyse
	Ikke kjent	Systemisk lupus erythematosus,

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)
		kutan lupus erythematosus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Sjeldne	Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Glukosuri
	Sjeldne	Nedsatt nyrefunksjon og interstitiell nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Slapphet
	Sjeldne	Feber
Undersøkelser	Vanlige	Økning i kolesterol og triglyserider
	Sjeldne	Økning i blodureanitrogen og serumkreatinin

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Basert på farmakologiske vurderinger er det sannsynlig at hovedsymptomet ved en overdose av kandesartancileksetil er hypotensjon og svimmelhet. Det er rapportert om tilfeller av overdoser (på opptil 672 mg kandesartancileksetil) hvor pasientene kom seg uten komplikasjoner.

Hovedsymptomet på overdose av hydroklortiazid er akutt væske- og elektrolytt-tap. Symptomer som svimmelhet, hypotensjon, tørste, takykardi, ventrikulær arytmi, sedasjon/nedsatt bevissthet og muskelkramper er også observert.

Behandling

Det foreligger ingen spesifikk informasjon om behandling av overdose med Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion. Følgende tiltak anbefales imidlertid ved overdose.

Hvis det er indisert, bør fremkalling av oppkast eller mageskylling vurderes. Dersom symptomatisk hypotensjon oppstår, bør symptomatisk behandling gis, og vitale tegn overvåkes. Pasienten bør ligge på ryggen med bena opp. Hvis dette ikke er tilstrekkelig, bør plasmavolumet økes ved infusjon av isoton saltoppløsning. Serumelektrolytt- og syrebalansen bør kontrolleres og korrigeres ved behov. Symptomatisk behandling kan gis hvis ovennevnte tiltak ikke er tilstrekkelige.

Kandesartan kan ikke fjernes med hemodialyse. Det er ikke kjent i hvilken grad hydroklortiazid fjernes med hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet. Angiotensin II-antagonister og diuretika, ATC-kode: C09DA06.

Virkningsmekanisme

Angiotensin II er det viktigste vasoaktive hormonet i renin-angiotensin-aldosteron-systemet, og det spiller en rolle i patofysiologien for hypertensjon og andre kardiovaskulære lidelser. Det har også en rolle i patogenesen for organhypertrofi og skade i nerveender i organer. De viktigste fysiologiske effektene av angiotensin II, som vasokonstriksjon, aldosteronstimulering, regulering av salt- og væskehomeostase og stimulering av cellevekst, medieres via type 1-reseptoren (AT₁).

Farmakodynamiske effekter

Kandesartancileksetil er en prodrug som raskt blir omdannet til virkestoffet, kandesartan, ved esterhydrolyse under absorpsjon fra mage-tarm-kanalen. Kandesartan er en AIIRA, selektiv for AT₁-reseptorer, med sterk binding til og langsom dissosiasjon fra reseptoren. Det har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan påvirker ikke ACE- eller andre enzymsystemer som vanligvis forbindes med bruk av ACE-hemmere. Siden det ikke er noen effekt på nedbrytningen av kininer eller metabolismen til andre stoffer, som substans P, vil AIIRAs sannsynligvis ikke være forbundet med hoste. I kontrollerte kliniske studier som sammenlignet kandesartancileksetil med ACE-hemmere, var forekomsten av hoste lavere hos pasienter som fikk kandesartancileksetil. Kandesartan binder seg ikke til eller blokkerer andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er kjent for å være viktige i kardiovaskulær regulering. Antagonismen av AT₁-reseptorer resulterer i en doserelatert økning i plasmareninnivået, angiotensin I- og angiotensin II-nivået og en reduksjon av plasmaaldosteronkonsentrasjonen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av kandesartancileksetil 8-16 mg (gjennomsnittsdose 12 mg) én gang daglig på kardiovaskulær morbiditet og død ble vurdert i en randomisert klinisk studie med 4937 eldre pasienter (70-89 år, 21 % over 80 år) med mild til moderat hypertensjon fulgt i gjennomsnittlig 3,7 år (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pasientene fikk kandesartan eller placebo med tillegg av andre antihypertensiva etter behov. Blodtrykket ble redusert fra 166/90 til 145/80 mmHg i kandesartangruppen og fra 167/90 til 149/82 mmHg i kontrollgruppen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell for det primære endepunktet, "alvorlige kardiovaskulære hendelser" (kardiovaskulær død, ikke-fatale slag og ikke-fatale hjerteinfarkt): Det var 26,7 hendelser per 1000 pasientår i kandesartangruppen vs. 30,0 hendelser per 1000 pasientår i kontrollgruppen (relativ risiko 0,89, 95 % KI 0,75 til 1,06, p=0,19).

Hydroklortiazid hemmer den aktive reabsorpsjonen av natrium, hovedsakelig i de distale nyretubuli, og fremmer utskillelse av natrium, klorid og vann. Utskillelsen av kalium og magnesium gjennom nyrene har en doseavhengig økning, mens kalsium i større grad reabsorberes. Hydroklortiazid reduserer plasmavolumet og ekstracellulær væske og reduserer hjertets minuttvolum (cardiac output) og blodtrykk. Ved langtidsbehandling bidrar redusert perifer motstand til reduksjon av blodtrykket.

Store kliniske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Kandesartan og hydroklortiazid gir additive antihypertensive effekter.

Hos hypertensive pasienter fører Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion til en doseavhengig og langtidsvirkende reduksjon i det arterielle blodtrykket, uten noen refleksøkning i hjerterefrekvens. Det er ingen indikasjon på alvorlig eller forsterket hypotensjon etter første dose, eller rebound-

effekt etter behandlingsstopp. Etter administrasjon av en enkeltdose med Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion vil den antihypertensive effekten vanligvis inntreffe i løpet av to timer. Med fortsatt behandling vil det meste av blodtrykksreduksjon oppnås innen fire uker, og opprettholdes med langtidsbehandling. Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion gitt én gang daglig gir effektiv og jevn blodtrykksreduksjon over 24 timers doseringsintervall, med liten forskjell mellom maks- og trough-effekt over doseintervallet. I en dobbeltblind, randomisert studie reduserte kombinasjonen kandesartan/hydroklorotiazid 16 mg/12,5 mg én gang daglig blodtrykket signifikant mer, og for signifikant flere pasienter, enn kombinasjonen losartan/hydroklortiazid 50 mg/12,5 mg én gang daglig.

I dobbeltblinde, randomiserte studier var forekomsten av bivirkninger, spesielt hoste, lavere ved behandling med kombinasjonen kandesartan/hydroklortiazid enn ved behandling med kombinasjoner av ACE-hemmere og hydroklortiazid.

I to kliniske studier (randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte parallellgruppestudier) med henholdsvis 275 og 1524 randomiserte pasienter resulterte kombinasjonen av kandesartancileksetil/hydroklortiazid på 32 mg/12,5 mg og 32 mg/25 mg i blodtrykksreduksjoner på henholdsvis 22/15 mmHg og 21/14 mmHg, og kombinasjonen var signifikant mer effektiv enn de respektive monokomponentene.

I en randomisert, dobbeltblind klinisk parallellgruppestudie med 1975 randomiserte pasienter som ikke ble optimalt kontrollert med 32 mg kandesartancileksetil én gang daglig, resulterte tilførsel av 12,5 mg eller 25 mg hydroklortiazid i ytterligere blodtrykksfall. Kombinasjonen av kandesartancileksetil/hydroklortiazid på 32 mg/25 mg var signifikant mer effektiv enn kombinasjonen av 32 mg/12,5 mg, og samlet gjennomsnittlig blodtrykksfall var på henholdsvis 16/10 mmHg og 13/9 mmHg.

Kandesartancileksetil/hydroklortiazid er like effektivt for pasienter uansett alder og kjønn.

Det foreligger foreløpig ingen data om bruk av kandesartancileksetil/hydroklortiazid hos pasienter med nyresykdom/nefropati, redusert venstre ventrikkelfunksjon/hjertesvikt og etter hjerteinfarkt.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. En klar sammenheng i kumulativ doserespons ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\,000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig administrasjon av kandesartancileksetil og hydroklortiazid har ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

Absorpsjon og distribusjon

Kandesartancileksetil

Etter oral administrasjon blir kandesartancileksetil omdannet til det aktive virkestoffet kandesartan. Absolutt biotilgjengelighet for kandesartan er ca. 40 % etter en oral oppløsning av kandesartancileksetil. Den relative biotilgjengeligheten av tablettensammensetningen til kandesartancileksetil sammenlignet med samme orale oppløsning er ca. 34 %, med svært liten variabilitet. Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) oppnås 3-4 timer etter tablettinntak. Serumkonsentrasjonen av kandesartan øker lineært med økende doser i det terapeutiske doseområdet. Det er ikke observert kjønnsrelaterte forskjeller i farmakokinetikken til kandesartan. Arealet under serumkonsentrasjon *versus* tid-kurven (AUC) for kandesartan blir ikke signifikant påvirket av matinntak.

Kandesartan er sterkt bundet til plasmaprotein (mer enn 99 %). Tilsynelatende distribusjonsvolum for kandesartan er 0,1 l/kg.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid absorberes raskt fra mage-tarm-kanalen, med en absolutt biotilgjengelighet på 70 %. Samtidig matinntak øker absorpsjonen med ca. 15 %. Biotilgjengeligheten kan reduseres hos pasienter med hjertesvikt og uttalt ødem.

Plasmaproteinbindingen for hydroklortiazid er ca. 60 %. Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca. 0,8 l/kg.

Metabolisme og utskillelse

Kandesartancileksetil

Kandesartan utskilles hovedsakelig uforandret gjennom urin og galle og omdannes bare i liten grad ved metabolisme i lever (CYP2C9). Tilgjengelige interaksjonsstudier indikerer ingen effekt på CYP2C9 og CYP3A4. Basert på *in vitro*-data, antas det ikke å forekomme noen interaksjon *in vivo* med legemidler med en metabolisme som er avhengig av cytokrome P450-isoenzymer CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for kandesartan er ca. 9 timer. Det er ingen akkumulering ved gjentatt dosering. Halveringstiden for kandesartan forblir uforandret (ca. 9 t) etter administrasjon av kandesartancileksetil i kombinasjon med hydroklortiazid. Det oppstår ingen ytterligere akkumulering av kandesartan etter gjentatte doser av kombinasjonen sammenlignet med monoterapi.

Total plasmaclearance for kandesartan er ca. 0,37 ml/min./kg, med renal clearance på ca. 0,19 ml/min./kg. Renal eliminering av kandesartan skjer både via glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Etter en oral dose av ^{14}C -merket kandesartancileksetil blir ca. 26 % av dosen utskilt i urin som kandesartan og 7 % som inaktiv metabolitt, mens ca. 56 % av dosen gjenfinnes i feces som kandesartan og 10 % som inaktiv metabolitt.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseres ikke og skilles ut nesten i sin helhet som uendret legemiddel ved glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for hydroklortiazid er ca. 8 timer. Ca. 70 % av en oral dose utskilles i urinen innen 48 timer. Halveringstiden for hydroklortiazid forblir uforandret (ca. 8 t) etter administrasjon av hydroklortiazid i kombinasjon med kandesartancileksetil. Det oppstår ingen ytterligere akkumulering av hydroklortiazid etter gjentatte doser av kombinasjonen sammenlignet med monoterapi.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Kandesartancileksetil

Hos eldre pasienter (over 65 år) øker både $C_{\max}$ og AUC for kandesartan med henholdsvis ca. 50 % og 80 % sammenlignet med yngre pasienter. Imidlertid er blodtrykksrespons og forekomst av bivirkninger etter en gitt dose av Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion sammenlignbar for yngre og eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med mildt til moderat nedsatt nyrefunksjon økte $C_{\max}$ og AUC for kandesartan under gjentatt dosering med ca. henholdsvis 50 % og 70 %, men den terminale $t_{1/2}$ ble ikke endret sammenlignet med hos pasienter med normal nyrefunksjon. Tilsvarende forandring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var henholdsvis ca. 50 % og 110 %. Den terminale $t_{1/2}$ for kandesartan ble omtrent fordoblet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken hos hemodialysepasienter var sammenlignbar med den hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

I to studier, som begge omfattet pasienter med mildt til moderat nedsatt leverfunksjon, ble det observert en økning i gjennomsnittlig AUC for kandesartan på ca. 20 % i den ene studien og 80 % i den andre studien (se pkt. 4.2). Det er ingen erfaring med pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Hydroklortiazid

Den terminale $t_{1/2}$ for hydroklortiazid ble forlenget hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det var ingen kvalitativt nye toksisitetstfunn med kombinasjonen sammenlignet med de som er observert for hver komponent. I prekliniske sikkerhetsstudier utført på mus, rotter, hunder og aper hadde høye doser med kandesartan effekter på nyrer og på parametere for røde blodceller. Kandesartan førte til en reduksjon av parametere for røde blodceller (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Virkninger på nyrene (som regenerering, dilatasjon og basofili i tubuli; økte plasmakonsentrasjoner av urea og kreatinin) ble indusert av kandesartan. Dette kan være sekundært til den hypotensive effekten som førte til endringer i nyreperfusjon. Tillegg av hydroklortiazid potenserer nefrotoksitetsrisikoen for kandesartan. I tillegg fremkalte kandesartan hyperplasi/hypertrofi i de jukstaglomerulære cellene. Disse endringene ble antatt forårsaket av den farmakologiske virkningen til kandesartan og av liten klinisk relevans.

Fostertoksitet er observert sent i svangerskapet med kandesartan. Tillegg av hydroklortiazid påvirket ikke resultatet av fosterutviklingsstudier på rotter, mus eller kaniner signifikant (se pkt. 4.6).

Både kandesartan og hydroklortiazid viser genotoksisk aktivitet ved svært høye konsentrasjoner/doser. Data fra *in vitro*- og *in vivo*-genotoksisitetstesting indikerer at kandesartan og hydroklortiazid sannsynligvis ikke vil utvise noen mutagen eller klastogen aktivitet under klinisk bruk.

Det er ikke observert karsinogenitet for kandesartan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Kalsiumstearat
Hydroksypropylcellulose
Dinatriumedetat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk

For Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 8 mg/12,5 mg tabletter og
Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 16 mg/12,5 mg i tillegg:
Hypromellose 2910

For Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 16 mg/12,5 mg, Candesartan/Hydrochlorotiazide
Orion 32 mg/12,5 mg og Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 32 mg/25 mg i tillegg:
Jernoksid, gult

For Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 16 mg/12,5 mg og Candesartan/Hydrochlorotiazide
Orion 32 mg/25 mg i tillegg:
Jernoksid, rødt

For Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 32 mg/12,5 mg og Candesartan/Hydrochlorotiazide
Orion 32 mg/25 mg i tillegg:
Karboksymetylcellulosekalsium
Etylcellulose STD 45 cps premium

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu-Alu blisterpakning eller transparent PVC/PVDC-Al blisterpakning

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 8 mg/12,5 mg og 16 mg/12,5 mg tabletter finnes i pakninger på
10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 og 100 tabletter.

Candesartan/Hydrochlorotiazide Orion 32 mg/12,5 mg og 32 mg/25 mg tabletter finnes i pakninger på
28 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

8 mg/12,5 mg: 10-7705
16 mg/12,5 mg: 10-7706
32 mg/12,5 mg: 13-9666
32 mg/25 mg: 13-9667

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

8 mg/12,5 mg og 16 mg/12,5 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 20.12.2011
Dato for siste fornyelse: 01.12.2015

32 mg/12,5 mg og 32 mg/25 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 25.7.2014
Dato for siste fornyelse: 01.12.2015

10. OPPDATERINGSDATO

20.04.2023