

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Candpress Comp 8 mg/12,5 mg töflur  
Candpress Comp 16 mg/12,5 mg töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Ein tafla af Candpress Comp 8 mg/12,5 mg inniheldur 8 mg af candesartancilexetili og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Hver tafla inniheldur 117,30 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

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

Hver tafla inniheldur 109,30 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tafla.

Candpress Comp 8 mg/12,5 mg töflur eru hvítar, tvíkúptar með deiliskoru og merktar með CH8 á sömu hlið.

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

Töflunni má skipta í jafna helminga.

### 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 lágrþýsting 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 lifr starfsemi*

Mælt er með að skammtur candesartancilexetils sé aukinn smám saman hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifr starfsemi 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 lifr starfsemi og/eða gallteppu (sjá kafla 4.3).

### Notkun handa börnum

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

### 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 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 blóðkalíumlækkun og blóðkalsíumhækkun.
- Þvagsýrugigt.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### *Skert nýrnastarfsemi/nýrnaígræðsla*

Hávirgni þvagræsilyf eru ákjósanlegri en tíazíð fyrir þennan sjúklingahóp.

Þegar Candpress Comp 8 mg/12,5 (16 mg/12,5 mg) 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 8 mg/12,5 (16 mg/12,5 mg) töflum handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

#### *Nýrnaslagæðarþrengsli*

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 nýrnaslagæðarþrengsli báðum megin eða hjá sjúklingum með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli.

#### *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 8 mg/12,5 (16 mg/12,5 mg) töflum fyrr 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 æðarþrengjandi 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 8 mg/12,5 (16 mg/12,5 mg) töflum handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

#### *Ósæðar- og míturlokubrengsli (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 míturlokubrengsli 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. Samhliða notkun Candpress Comp og kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppþótar eða saltuppþótar eða annarra lyfja sem geta aukið kalíum 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 sykurþol. 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).

### *Almennt*

Hjá sjúklingum þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angíótensín-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. angíótensín II viðtakablokkar, verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, þvageitrun, þvagþurrð eða mjög sjaldan bráðri nýrnabilun. Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur 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.

Lyfið inniheldur mjólkursykur, sem hjálparefni, og sjúklingar með galatósuþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

#### 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. etinýlestradíól/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).

Samhliða notkun Candpress Comp og kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar eða saltauppbótar, eða annarra lyfja sem geta aukið 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, tríflóperazín, cyamemazín, súlpiríð, sultópríð, amisúlpríð, tíapríð, pimózíð, haloperidól, droperidól)
- Önnur lyf (t.d. bepridíl, cisapríð, diphemanil, erythromýcin iv, halófantrin, ketanserín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vincamín iv)

Greint hefur verið frá afturkræfri hækkun á litíumþéttni í sermi og eiturverkunum við samhliða notkun 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 samhliða notkun angíótensín II viðtakablokka og bólgueyðandi gígtarlyfja (NSAIDs) (t.d. sértækir COX-2 hemlar, asetýlsalicílsýra (>3 g/dag) og ósértækra bólgueyðandi gígtarlyfja) geta blóðþrýstingslækkandi áhrif dvínað.

Eins og við á um ACE-hemla, getur samhliða notkun 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.

Colestípol og colestyramín draga úr frásogi hýdróklórtíazíðs.

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

Tíazíð þvagræsilyf geta aukið 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.

Andkólinvirk 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 joðbundnu skuggaefni.

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

Samhliða meðferð með baclófeni, amifostíni, þríhringlaga þunglyndislyfjum eða sefandi lyfjum getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif og hugsanlega valdið lágþrýstingi.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Meðganga

*Angiotensín II viðtakablokkar (AIIAs):*

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 Candpress Comp meðan á brjóstagjöf stendur, er notkun Candpress Comp 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 brjóstamjólki í litlu magni. Tíazíð í stórum skömmtum veldur mjög aukinni þvagmyndun og getur hindrað mjólkurmyndun. Notkun Candpress Comp meðan á brjóstagjöf stendur er ekki ráðlögð.

## **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 ( $< 1/10.000$ ).

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	Ógleði
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Hækkun lifrarensíma, óeðlileg lifrarstarfsemi eða lifrabólga
Húð og undirhúð	Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, kláði
Stoðkerfi og stoðvefur	Koma örsjaldan fyrir	Bakverkur, liðverkur, vöðvaprautir
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
Blóð og eitlar	Mjög sjaldgæfar	Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð/kyrningahrap, blóðflagnafæð, vanmyndunarblóðleysi, beinmergsbæling, rauðalosblóðleysi
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	Tímabundin þokusýn
Hjarta	Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir
Æðar	Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Stöðubundinn lágþrýstingur Drepmyndandi blóðæðabólga (æðabólga, æðabólgur í húð)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar	Andnauð (þ.m.t. lungnabólga og lungnabjúgur)
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  Eitruarnardreplos 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 millivefsbólga nýra
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar  Mjög sjaldgæfar	Þróttleysi  Hiti
Rannsóknaniðurstöður	Algengar  Mjög sjaldgæfar	Hækkunir á kólesteróli og þríglýseríðum  Hækkunir á blóðnitri (BUN) og kreatíníni í sermi

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Með hliðsjón af lyfjafraðilegum 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 8 mg/12,5 .g (16 mg/12,5 mg) 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 angíótensín II, eins og æðasamdráttur, aldósteronörvun, stjórnun blóðsalta- og vökvafjfnvægis og örvun frumvaxtar, 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 angíótensín 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 kínína eða umbrot annarra efna, eins og „substance P“ er ólíklegt að angíótensín 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, aukinnar þéttni angíótensíns I og angíótensíns II og minni þéttni 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, heilablóðfalli sem leiddi ekki til dauða og hjartadrepi 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) nýrnapiplum 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 lækun 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 lítill 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.

## 5.2 Lyfjahlvörf

Samhliða notkun candesartancilexetils og hýdróklórtíazíðs hefur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf 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 lyfjahlvörfum candesartans eftir kyni.

Flatarmál undir sermiþéttni-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 nýrnapiplur. 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 nýrnapiplur. 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.

## Lyfjahvörf 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. Lyfjahvörf 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 lifrastarfsemi, var aukning á meðaltalsgildi AUC candesartans um u.þ.b. 20% í annarri rannsókninni og 80% í hinn (sjá kafla 4.2). Engin reynsla er hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

### *Hýdróklórtíazíð*

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

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar nýjar eiturverkanir 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.

Lítið er svo á að þessar breytingar séu vegna lyfjafræðilegra áhrifa candesartans og að þau hafi litla klíníska 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  
Natríum krosskarmellósa  
Magnesíumsterat  
Tríetíl sítrat

### 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**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/11/054/01-02

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 7. júlí 2011.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

28. september 2011.

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