

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 8 mg/12,5 mg tabletter:
Hver tablett inneholder 8 mg kandesartancileksetil og 12,5 mg hydroklortiazid.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 16 mg/12,5 mg tabletter:
Hver tablett inneholder 16 mg kandesartancileksetil og 12,5 mg hydroklortiazid.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 32 mg/12,5 mg tabletter:
Hver tablett inneholder 32 mg kandesartancileksetil og 12,5 mg hydroklortiazid.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 32 mg/25 mg tabletter:
Hver tablett inneholder 32 mg kandesartancileksetil og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

	8 mg/12,5 mg	16 mg/12,5 mg	32 mg/12,5 mg	32 mg/25 mg
Laktose	73,06 mg	65,46 mg	142,79 mg	130,91 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 8 mg/12,5 mg tabletter er hvite, bikonvekse, ovale, med delestrek på den ene siden.
Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 16 mg/12,5 mg tabletter er blekrosa, bikonvekse, ovale, med delestrek på den ene siden.

Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 32 mg/12,5 mg tabletter er gulhvite, bikonvekse, ovale, med delestrek på den ene siden.

Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 32 mg/25 mg tabletter er blekrosa, bikonvekse, ovale, med delestrek på den ene siden.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka er indisert for:

Behandling av hypertensjon hos voksne pasienter med blodtrykk som ikke er optimalt kontrollert med kandesartancileksetil eller hydroklortiazid monoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering ved hypertensjon

Anbefalt dose av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka er én tablett daglig.

Dosetitrering av enkeltkomponentene (kandesartancileksetil og hydroklortiazid) anbefales. Direkte overgang fra monoterapi til Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka kan overveies hvis klinisk hensiktsmessig. Dosetitrering av kandesartancileksetil anbefales ved bytte fra hydroklortiazid monoterapi. Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka kan gis til pasienter med blodtrykk som ikke er optimalt kontrollert med kandesartancileksetil eller hydroklortiazid monoterapi eller Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka i lavere doser.

Mesteparten av den antihypertensive effekten oppnås vanligvis innen 4 uker fra behandlingsstart.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Intravaskulær volumdepleksjon

Dosetitrering av kandesartancileksetil anbefales hos pasienter med hypotensjonsrisiko, som pasienter med mulig volumdepleksjon (en startdose på 4 mg kandesartancileksetil kan vurderes hos disse pasientene).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosetitrering av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka anbefales til pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 -80 ml/minutt/1,73 m² BSA).

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt/1,73 m² BSA) (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

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

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka har ikke blitt fastslått hos barn og unge under 18 år. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka kan tas med eller uten mat.

Kandesartans biotilgjengelighet påvirkes ikke av mat.

Det er ingen klinisk signifikante interaksjoner mellom hydroklortiazid og mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor sulfonamidderivater. Hydroklortiazid er et sulfonamidderivat.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt/1,73 m² BSA).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase.
- Refraktær hypokalemi og hyperkalsemi.
- Urinsyregikt.
- Samtidig bruk av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

Dobbel blokkade 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 blokkade 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

Som med andre medikamenter som hemmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan man forvente endringer i nyrefunksjonen hos disponerte pasienter som behandles med Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka (se pkt. 4.3).

Nyretransplantasjon

Det er begrenset med kliniske data når det gjelder bruk av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka hos pasienter som har gjennomgått nyretransplantasjon.

Nyrearteri stenose

Andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, inkludert angiotensin II-reseptorantagonister (AIIAs), kan øke blodurea og serumkreatinin hos pasienter med bilateral nyrearteri stenose eller stenose av arterien til én enslig nyre.

Intravaskulær væskemangel

Hos pasienter med intravaskulær væske- og/eller natriummangel kan symptomatisk hypotensjon oppstå, som beskrevet for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Bruk av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka er derfor ikke anbefalt før tilstanden er korrigert.

Anestesi og kirurgi

Hypotensjon kan oppstå ved anestesi og kirurgi hos pasienter som behandles med AIIAs på grunn av blokkade av renin-angiotensinsystemet. I svært sjeldne tilfeller kan hypotensjonen være alvorlig og kreve bruk av intravenøs væske og/eller en vasopressor.

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert kandesartancileksetil (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom

intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør kandesartancileksetil avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, da små forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse leverkoma. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose (obstruktiv hypertrof kardiomyopati)

Som ved bruk av andre vasodilatorer kreves spesiell forsiktighet hos pasienter med hemodynamisk relevant aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker ved hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Bruk av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka er derfor ikke anbefalt hos denne populasjonen.

Elektrolyttforstyrrelser

Serumelektrolytter bør måles regelmessig med passende mellomrom. Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan forårsake væske- eller elektrolyttforstyrrelser (hyperkalsemi, hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi og hypokloremisk alkalose).

Tiaziddiuretika kan redusere kalsiumutskillelse i urin og gi intermitterende og lett økt serumkonsentrasjon av kalsium. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparathyreose. Tiazider bør seponeres før parathyreoideafunksjonen undersøkes.

Hydroklortiazid gir doseavhengig økt kaliumutskillelse i urin, som kan medføre hypokalemi. Denne effekten av hydroklortiazid synes å være mindre uttalt i kombinasjon med kandesartancileksetil. Hypokalemirisikoen kan være økt hos pasienter med leverkirrhose, kraftig diurese eller utilstrekkelig oralt elektrolyttinntak, samt hos pasienter med samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH).

Behandling med kandesartancileksetil kan gi hyperkalemi, spesielt ved hjertesvikt og/eller nedsatt nyrefunksjon. Samtidig bruk av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka og ACE-hemmere, aliskiren, kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller salterstatninger eller andre legemidler som kan øke serumkaliumnivået (f.eks. heparinnatrium, trimetoprim/sulfametoksazol) kan medføre økt serumkalium.

Kaliumnivået bør måles etter behov. Tiazider er vist å øke magnesiumutskillelse i urin, noe som kan medføre hypomagnesemi.

Metabolske og endokrine effekter

Behandling med tiaziddiuretika kan redusere glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetika, inkludert insulin, kan være nødvendig. Latent diabetes mellitus kan manifesteres ved tiazidbehandling. Økt kolesterol- og triglyseridnivå har vært forbundet med behandling med tiaziddiuretika. Ved dosene Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka inneholder, er det kun sett minimale effekter. Tiaziddiuretika øker serumkonsentrasjonen av urinsyre og kan utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Lysfølsomhet

Tilfeller av lysfølsomhetsreaksjoner er rapportert med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår lysfølsomhetsreaksjoner anbefales det å avbryte behandlingen. Hvis det anses nødvendig å gi behandlingen igjen, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstig UVA-stråling.

Generelt

Når kardonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (f.eks. hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom,

inkludert nyrearteriestenose), har behandling med andre legemidler som påvirker dette systemet, inkludert AII-As, vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt. Som med andre antihypertensiva kan kraftig blodtrykksfall medføre hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller aterosklerotisk cerebrovaskulær sykdom. Overfølsomhetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan forekomme hos pasienter med eller uten allergi eller bronkialastma i anamnesen, men er mer sannsynlige hos pasienter med en slik anamnese. Forverring eller aktivering av systemisk lupus erytematose er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika.

Den antihypertensive effekten til Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka kan forsterkes av andre antihypertensiva.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (total laktasemangel) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

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 ikke-melanom 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).

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 diagnosen ARDS bør Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

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 synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Warfarin, digoksin, orale antikonseptiva (dvs. etinyløstradiol/levonorgestrel), glibenklamid og nifedipin er undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier. Det ble ikke påvist klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner i disse studiene.

Det kan forventes at hydroklortiazids kaliumtømmende effekt forsterkes av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G natrium, salisylsyrederivater, steroider, ACTH).

Samtidig bruk av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger eller andre legemidler som kan øke serumkaliumnivået (f.eks. heparinnatrium, trimetoprim/sulfametoksazol) kan medføre økt serumkalium. Kaliumnivået bør måles etter behov (se pkt. 4.4).

Diuretikainduisert hypokalemi og hypomagnesemi disponerer for potensielt kardiotoksiske effekter av digitalisglykosider og antiarytmika. Regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka gis samtidig med slike legemidler og følgende legemidler som kan utløse torsades de pointes:

- Klasse Ia antiarytmika (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- Klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Visse 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.)

Reversibel økning av litiums serumkonsentrasjon og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av litium og angiotensin-konvertase (ACE)-hemmere eller hydroklortiazid. En tilsvarende effekt er også rapportert med AIIRAs. Bruk av kandesartan og hydroklortiazid sammen med litium er ikke anbefalt. Hvis kombinasjon er nødvendig anbefales nøye kontroll av serumlitiumnivået.

Når AIIRA gis samtidig med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g per dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive virkningen svekkes.

Som med ACE-hemmere, kan samtidig bruk av AIIRAs og NSAIDs medføre økt risiko for nedsatt nyrefunksjon, inkludert mulig akutt nyresvikt, og økt serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt til eldre. Pasienter bør hydreres tilstrekkelig, og overvåking av nyrefunksjon bør vurderes etter oppstart av samtidig behandling og deretter regelmessig.

Hydroklortiazids diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekt svekkes av NSAIDs.

Absorpsjonen av hydroklortiazid reduseres av kolestipol og kolestyramin.

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

Tiaziddiuretika kan øke serumkalsiumnivået som følge av redusert utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller D-vitamin må foreskrives, bør serumkalsiumnivået overvåkes og dosen justeres i samsvar med dette.

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

Antikolinergika (f. eks atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen ved å redusere gastrointestinal motilitet og magetømmingshastighet.

Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger forårsaket av amantadin.

Tiazider kan redusere nyreutskillelse av cytotoksiske legemidler (f. eks cyklofosfamid, metotreksat) og forsterke deres benmargshemmende effekt.

Postural hypotensjon kan forverres ved samtidig inntak av alkohol, barbiturater eller anestetika.

Behandling med tiaziddiuretika kan redusere glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetika, inkludert insulin, kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av fare for laktacidose induert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Hydroklortiazid kan redusere arteriell respons på pressoraminer (f. eks adrenalin), men ikke nok til å utelukke en pressoreffekt.

Hydroklortiazid kan øke risikoen for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jodholdige kontrastmidler.

Samtidig behandling med ciklosporin kan øke faren for hyperurikemi og urinsyre giktliknende 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

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester av graviditeten fører til økt risiko for teratogenese, men en liten økning i risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket ossifikasjon av skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med hydroklortiazid under svangerskap, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid passerer placenta. Hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme innebærer at bruk i andre eller tredje trimester kan redusere føtoplacental perfusjon og medføre effekter hos fostre og nyfødte barn, som gulsott, elektrolyttforstyrrelser og trombocytopeni.

Hydroklortiazid bør ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskaphypertensjon eller preeklampsi på grunn av fare for redusert plasmavolum og placentahypoperfusjon, uten noen gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid bør ikke brukes ved hypertensjon hos gravide kvinner, unntatt i sjeldne situasjoner hvor annen behandling ikke kan brukes.

Amming

Angiotensin II-reseptorantagonister

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka ved amming, er Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelk. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka ved amming er ikke anbefalt. Hvis Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka brukes under amming, bør dosen holdes så lav som mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet av og til kan forekomme ved behandling med Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka.

4.8 Bivirkninger

I kontrollerte kliniske studier med Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka var bivirkningene lette og forbigående. Seponering av behandling på grunn av bivirkninger var lik for Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka (2,3-3,3 %) og placebo (2,7-4,3 %).

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

Tabellen under viser bivirkninger med kandesartancileksetil i kliniske studier og etter markedsføring. I en samlet analyse av kliniske studiedata fra hypertensive pasienter ble bivirkninger med kandesartancileksetil definert ut fra en bivirkningsinsidens med kandesartancileksetil på minst 1 % høyere enn insidensen ved placebo:

Frekvensene brukt i tabellene i punkt 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 ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Luftveisinfeksjon.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, nøyтроpeni og agranulocytose.
Stoffskifte- og ernæringsbetingende 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, intestinalt angioødem.
	Ikke kjent	Diaré.
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Økte leverenzymmer, leverfunksjonsforstyrrelser eller hepatitt.
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Angioødem, utslett, urticaria, kløe.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Ryggsmerter, artralgi, myalgi.
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresvikt hos disponerte pasienter (se pkt. 4.4).

Tabellen under viser bivirkninger med hydroklortiazid monoterapi, vanligvis ved doser på 25 mg eller mer.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) ¹
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Leukopeni, nøyтроpeni/agranulocytose, trombocytopeni, aplastisk anemi, benmargsdepresjon hemolytisk anemi.
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner.
Stoffskifte- og ernæringsbetingende sykdommer	Vanlige	Hyperglykemi, hyperurikemi, elektrolyttforstyrrelser (inkludert hyponatremi og hypokalemi).
Psykiatriske lidelser	Sjeldne	Søvnforstyrrelser, depresjon, rastløshet.
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	Sjeldne	Respirasjonsbesvær (inkludert pneumonitt og lungeødem).
	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, urticaria, lysfølsomhetsreaksjoner.
	Sjeldne	Toksisk epidermal nekrolyse
	Ikke kjent	Systemisk lupus erythematosus, 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	Kraftløshet.
	Sjeldne	Feber.
Undersøkelser	Vanlige	Økninger i kolesterol og triglyserider.
	Sjeldne	Økninger i BUN og serumkreatinin.

¹ 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Basert på farmakologiske vurderinger er det sannsynlig at overdosering med kandesartancileksetil vil medføre symptomatisk hypotensjon og svimmelhet. Pasientrestitueringen var uten komplikasjoner i enkeltrapporter om overdosering (inntil 672 mg kandesartancileksetil).

Overdosering med hydroklortiazid gir hovedsakelig akutt væske- og elektrolyttap. Symptomer som svimmelhet, hypotensjon, tørste, takykardi, ventrikkelarytmier, sedasjon/bevissthetsforstyrrelser og muskelkramper kan også forekomme.

Behandling

Det finnes ikke tilgjengelig spesifikk informasjon om behandling av overdosering med Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka. Følgende tiltak kan imidlertid foreslås ved en eventuell overdosering.

Fremkalling av brekninger eller ventrikkelskylling bør overveies ved behov. Ved symptomatisk hypotensjon skal symptomatisk behandling og overvåking av vitale funksjoner innledes. Pasienten skal ligge med bena hevet. Hvis dette ikke er tilstrekkelig, skal plasmavolumet økes ved infusjon av isoton natriumkloridoppløsning. Serumelektrolytter og syrebalanse skal sjekkes og korrigeres ved behov. Sympatomimetika kan gis dersom ovennevnte tiltak ikke er tilstrekkelige.

Kandesartan kan ikke fjernes ved hemodialyse. Det er ikke kjent i hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved 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-aldosteronsystemet og er involvert i patofysiologien ved hypertensjon og andre kardiovaskulære sykdommer. Det er også involvert i patogenesen ved organhypertrofi og målorganskade. De viktigste fysiologiske effektene til angiotensin II, som vasokonstriksjon, aldosteronstimulering, regulering av salt- og væskebalanse og stimulering av cellevekst, medieres via type 1 (AT₁)-reseptoren.

Farmakodynamiske effekter

Kandesartancileksetil er et prodrug som raskt omdannes til virkestoffet kandesartan ved esterhydrolyse under absorpsjon fra mage-tarmkanalen. Kandesartan er en angiotensin II-reseptorantagonist, selektiv for AT₁-reseptorer, med sterk binding til og langsom dissosiasjon fra reseptoren. Det har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan påvirker ikke ACE eller andre enzymsystemer, noe som vanligvis er forbundet med bruk av ACE-hemmere. Da nedbrytning av kininer eller metabolisme av andre substanser, som substans P, ikke påvirkes, vil AIIRAs trolig ikke være forbundet med hoste. I kontrollerte kliniske studier der kandesartancileksetil ble sammenlignet med ACE-hemmere, var forekomsten av hoste lavere hos pasienter som fikk kandesartancileksetil. Kandesartan bindes ikke til og blokkerer ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler av kardiovaskulær betydning. Antagonismen av AT₁-reseptorer medfører doserelatert økning av plasmanivåene av renin, angiotensin I og II og en reduksjon av plasmakonsentrasjonen av aldosteron.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av kandesartancileksetil 8-16 mg (gjennomsnittsdose 12 mg) én gang daglig på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet ble vurdert i en randomisert klinisk studie med 4937 eldre pasienter (70-89 år, 21 % over 80 år) med lett 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 ved 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 i det primære endepunktet, store kardiovaskulære hendelser (kardiovaskulær mortalitet, ikke-fatalt slag og ikke-fatalt 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 aktiv reabsorpsjon av natrium, hovedsakelig i distale nyretubuli, og fremmer utskillelse av natrium, klorid og vann. Nyreutskillelse av kalium og magnesium øker doseavhengig, mens kalsium reabsorberes i større grad. Hydroklortiazid reduserer plasmavolum og ekstracellulær væske og reduserer hjertes minuttvolum og blodtrykk. Ved langtidsbehandling bidrar redusert perifer motstand til blodtrykksreduksjon.

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 dose-respons 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 (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

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

Kandesartan og hydroklortiazid har additive antihypertensive effekter.

Hos hypertensive pasienter gir Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka en doseavhengig og langvarig reduksjon av arterielt blodtrykk uten refleksøking i hjertefrekvens. Det er ingen holdepunkter for alvorlig eller forsterket hypotensjon etter første dose eller økt blodtrykk ("rebound effect") etter seponering av behandling. Etter en enkeltdose av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka inntreder den antihypertensive effekten vanligvis innen 2 timer. Ved kontinuerlig behandling oppnås vanligvis mesteparten av blodtrykksreduksjonen innen fire uker, og den opprettholdes ved langtidsbehandling. Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka én gang daglig gir effektiv og jevn blodtrykksreduksjon over 24 timer, med liten forskjell mellom maksimal og minimal ("through") effekt i doseintervallet. I en dobbeltblindet, randomisert studie reduserte Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 16 mg/12,5 mg én gang daglig blodtrykket signifikant mer, og det ga blodtrykkskontroll hos signifikant flere pasienter, enn kombinasjonen losartan/hydroklortiazid 50 mg/12,5 mg én gang daglig. I dobbeltblindede, randomiserte studier var forekomsten av bivirkninger, spesielt hoste, lavere ved behandling med Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka enn ved behandling med kombinasjoner av ACE-hemmere og hydroklortiazid.

I to kliniske studier (randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, parallellgruppe) med henholdsvis 275 og 1524 randomiserte pasienter, ga kombinasjonene Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 32 mg/12,5 mg og 32 mg/25 mg blodtrykksreduksjon på henholdsvis 22/15 mmHg og 21/14 mmHg, og var signifikant mer effektive enn de respektive enkeltkomponentene.

I en klinisk randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie med 1975 randomiserte pasienter som ikke var optimalt kontrollert på 32 mg kandesartancileksetil én gang daglig, medførte tillegg av 12,5 mg eller 25 mg hydroklortiazid ytterligere blodtrykksreduksjon. Kombinasjonen Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 32 mg/25 mg var signifikant mer effektiv enn kombinasjonen 32 mg/12,5 mg, og samlet gjennomsnittlig blodtrykksreduksjon var henholdsvis 16/10 mmHg og 13/9 mmHg.

Effekten av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka påvirkes ikke av alder eller kjønn.

Det foreligger per i dag ingen data vedrørende bruk av Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka hos pasienter med nyresykdom/nefropati, redusert venstre ventrikkelfunksjon/kongestiv hjertesvikt eller tidligere 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 diabetes mellitus type 2 med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde diabetes mellitus type 2 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 diabetes mellitus type 2 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.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ved samtidig administrasjon påvirket ikke kandesartancileksetil og hydroklortiazid hverandres farmakokinetikk i klinisk signifikant grad.

Absorpsjon og distribusjon

Kandesartancileksetil

Etter oralt inntak omdannes kandesartancileksetil til virkestoffet kandesartan. Kandesartans absolutte biotilgjengelighet er ca. 40 % fra en kandesartancileksetilmikstur. Relativ biotilgjengelighet fra en tablettformulering med kandesartancileksetil sammenlignet med samme mikstur er ca. 34 % med svært liten variasjon. Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon (C_{maks}) oppnås 3-4 timer etter tablettinntak. Serumkonsentrasjonen av kandesartan øker lineært med økende dose innenfor det terapeutiske doseområdet. Det er ikke sett kjønnsrelaterte forskjeller i kandesartans farmakokinetikk. Arealet under kandesartans serumkonsentrasjon-tidkurve (AUC) påvirkes ikke signifikant av mat.

Kandesartan har høy plasmaproteinbinding (over 99 %). Kandesartans tilsynelatende distribusjonsvolum er 0,1 l/kg.

Hydroklortiazid

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

Hydroklortiazids plasmaproteinbinding er ca. 60 %. Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca. 0,8 l/kg.

Metabolisme og eliminasjon

Kandesartancileksetil

Kandesartan elimineres hovedsakelig uforandret via urin og galle og kun i mindre grad ved levermetabolisme (CYP2C9). Tilgjengelige interaksjonsstudier indikerer ingen påvirkning av CYP2C9 og CYP3A4. Ut fra *in vitro*-data forventes ingen *in vivo*-interaksjoner med legemidler med metabolisme som er avhengig av cytokrom P450-isoenzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Kandesartans terminale halveringstid ($t_{1/2}$) er ca. 9 timer. Det er ingen akkumulering ved gjentatt dosering. Kandesartans halveringstid er uforandret (ca. 9 timer) ved administrasjon av kandesartancileksetil i kombinasjon med hydroklortiazid. Det er

ingen ytterligere akkumulering av kandesartan ved gjentatt dosering av kombinasjonen sammenlignet med monoterapi.

Total plasmaclearance av kandesartan er ca. 0,37 ml/minutt/kg, og nyreclearance er ca. 0,19 ml/minutt/kg. Nyreutskillelse av kandesartan omfatter både glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Etter oralt inntak av en dose ¹⁴C-merket kandesartancileksetil ble ca. 26 % av dosen utskilt i urin som kandesartan og 7 % som en inaktiv metabolitt, mens ca. 56 % av dosen ble gjenfunnet i feces som kandesartan og 10 % som inaktiv metabolitt.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseres ikke, og det utskilles nesten utelukkende uforandret ved glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Hydroklortiazids terminale $t_{1/2}$ er ca. 8 timer. Ca 70 % av en oral dose utskilles i urin innen 48 timer. Hydroklortiazids halveringstid er uforandret (ca. 8 timer) etter administrasjon av hydroklortiazid i kombinasjon med kandesartancileksetil. Det er ingen ytterligere akkumulering av hydroklortiazid ved gjentatt dosering av kombinasjonen sammenlignet med monoterapi.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Kandesartancileksetil

Hos eldre personer (over 65 år) er kandesartans C_{maks} og AUC økt med henholdsvis ca. 50 % og 80 % sammenlignet med yngre personer. Blodtrykksrespons og bivirkningsfrekvens etter en gitt dose Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka er imidlertid lik hos yngre og eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon økte kandesartans C_{maks} og AUC ved gjentatt dosering med henholdsvis ca. 50 % og 70 %, men terminal $t_{1/2}$ var uforandret, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Tilsvarende forandring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var henholdsvis ca. 50 % og 110 %. Kandesartans terminale $t_{1/2}$ ble omtrent doblet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken hos hemodialysepasienter og pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var lik.

I to studier som begge inkluderte pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon var det 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 hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazids terminale $t_{1/2}$ er forlenget hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke gjort kvalitativt nye toksiske funn med kombinasjonen sammenlignet med de som er observert for enkeltkomponentene. I prekliniske sikkerhetsstudier påvirket kandesartan nyrene og røde blodcelleparametre ved høye doser hos mus, rotte, hund og ape. Kandesartan ga reduksjon i røde blodcelleparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt). Kandesartan induserte nyrepåvirkning (som regenerasjon, dilatasjon og basofili i tubuli, økte plasmakonsentrasjoner av urea og kreatinin) som kan være sekundær til den hypotensive effekten som medfører nyreperfusjonsendringer. Tillegg av hydroklortiazid forsterker kandesartans nyretoksisitet. Videre induserte kandesartan hyperplasi/hypertrofi i juxtaglomerulære celler. Disse endringene antas å skyldes kandesartans farmakologiske effekt og ha liten klinisk relevans.

Det er sett føtotoksisitet sent i svangerskapet med kandesartan. Tillegg av hydroklortiazid påvirket ikke utfallet signifikant i fosterutviklingsstudier hos rotte, mus og kanin (se pkt. 4.6).

Både kandesartan og hydroklortiazid har gentoksisk aktivitet ved svært høye konsentrasjoner/doser. Data fra gentoksisitetsstudier *in vitro* og *in vivo* indikerer at det er lite sannsynlig at kandesartan og hydroklortiazid vil ha mutagen eller klastogen aktivitet ved klinisk bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

8 mg/12,5 mg:

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat
Karmellosekalsium
Makrogol 8000

16 mg/12,5 mg

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat
Karmellosekalsium
Makrogol 8000
Jernoksid, rødt (E172)

32 mg/12,5 mg:

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat
Karmellosekalsium
Makrogol 8000
Jernoksid, gult (E172)

32 mg/25 mg:

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat
Karmellosekalsium
Makrogol 8000
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

HDPE-beholder

Brukes innen 3 måneder etter åpning av beholderen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakninger av PVC/PVDC-film og aluminiumsfolie:

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Blisterpakninger av laminert OPA/Al/PVC-folie og aluminiumsfolie:

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

HDPE-beholder:

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelser (blisterpakninger av PVC/PVDC-film og aluminiumsfolie): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletter i en eske.

Pakningsstørrelser (blisterpakninger av laminert OPA/Al/PVC-folie og aluminiumsfolie): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletter i en eske.

Candesartan/Hydrochlorothiazide Krka 16 mg/12,5 mg tabletter

Beholder av polyetylen med høy tetthet (HDPE, hvit) med forseglet lukkeanordning av polypropylen (PP, hvit): 100 tabletter i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

8 mg/12,5 mg: 09-7083
16 mg/12,5 mg: 09-7084
32 mg/12,5 mg: 09-7085
32 mg/25 mg: 09-7086

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.06.2011

Dato for siste fornyelse: 17.02.2016

10. OPPDATERINGSDATO

17.10.2025

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/.