

1. LEGEMIDLETS NAVN

Candemox Comp 8 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 8 mg kandesartancileksetil og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 79,9 mg laktose (som laktosemonohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

8 mg / 12,5 mg tablett:

Hvit, oval, bikonveks tablett, delestrek på begge sider

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Candemox Comp er indisert for:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av Candemox Comp er én tablett daglig.

Dosetitrering med de enkelte komponentene (kandesartancileksetil og hydroklortiazid) anbefales.

Direkte overgang fra monoterapi til Candemox Comp kan vurderes hvis klinisk hensiktsmessig.

Dosetitrering av kandesartancileksetil anbefales ved bytte fra hydroklortiazid monoterapi. Candemox Comp kan administreres til pasienter med blodtrykk som ikke er optimalt kontrollert med kandesartancileksetil eller hydroklortiazid alene.

Det meste av den blodtrykksenkende effekten oppnås innen fire uker etter behandlingsstart.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Intravaskulært volumtap

Dosetitrering av kandesartancileksetil anbefales for pasienter som har risiko for hypotensjon, for eksempel pasienter med mulig volumtap. (En initiell dose med kandesartancileksetil på 4 mg kan vurderes for disse pasientene.)

Nedsatt nyrefunksjon

Dosetitrering anbefales til pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 – 80 ml / min / $1,73$ m² kroppsoverflateareal). Candemox Comp er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml / min / $1,73$ m² kroppsoverflateareal) (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Dosetitrering av kandesartancileksetil anbefales for pasienter med mild til moderat kronisk leversykdom.

Candemox Comp er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Candemox Comp hos barn og ungdom i alderen nyfødt til 18 år, er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

Candemox Comp kan tas med eller uten mat.

Biotilgjengeligheten til kandesartan påvirkes ikke av mat.

Det er ingen interaksjoner av klinisk betydning mellom hydroklortiazid og mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller sulfonamidderiverede virkestoffer. Hydroklortiazid er et sulfonamidderivert virkestoff.
- graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml / min / $1,73$ m² kroppsoverflateareal)
- alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller kolestase
- refraktær hypokalemi og hyperkalsemi
- urinsyregikt
- samtidig bruk av Candemox Comp og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/ $1,73$ m² kroppsoverflateareal) (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

Som med andre medikamenter som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan man forvente forandringer i nyrefunksjonen hos disponerte pasienter som behandles med Candemox Comp (se pkt. 4.3).

Nyretransplantasjon

Det er begrensede kliniske data når det gjelder bruk av Candemox Comp hos pasienter som har gjennomgått nyretransplantasjon.

Nyrearteriastenose

Legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, deriblant angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAs), kan gi økt nivå av blodurea og serumkreatinin hos pasienter med bilateral nyrearteriastenose eller nyrearteriastenose med en gjenværende nyre. Lignende effekt kan forventes med angiotensin II-reseptorantagonister.

Intravaskulært volumtap

Hos pasienter med intravaskulært volumtap og/eller natriummangel kan symptomatisk hypotensjon forekomme, i likhet med andre stoffer som kan påvirke renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Derfor anbefales ikke bruk av Candemox Comp før dette er korrigert.

Anestesi og kirurgi

Hypotensjon kan forekomme ved anestesi og kirurgi hos pasienter som behandles med AIIRAs på grunn av blokkade av renin-angiotensinsystemet. I svært sjeldne tilfeller kan hypotensjon være alvorlig slik at i.v.-væsketilførsel og/eller karkontraherende midler er nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider må brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller fremskreden leversykdom, siden mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan fremkalle hepatisk koma. Det mangler klinisk erfaring med Candemox Comp hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aortastenose og mitralstenose (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Som med andre vasodilatorer, bør det utvises særlig forsiktighet hos pasienter som lider av hemodynamisk relevant aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensive midler som virker gjennom hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Bruk av Candemox Comp anbefales derfor ikke i denne populasjonen.

Elektrolyttubalanse

Regelmessig kontroll av serumelektrolytter bør utføres ved passende intervaller. Tiazider, deriblant hydroklortiazid, kan forårsake væske eller elektrolyttubalanse (hyperkalsemi, hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi og hypokloremisk alkalose).

Tiaziddiuretika kan redusere kalsiumutskillelse i urin og gi en tilbakevendende lett økning av serumkalsium.

Markert hyperkalsemi kan tyde på skjult hyperparatyreose. Tiazidbehandlingen må avbrytes før undersøkelse av paratyreoidfunksjonen.

Hydroklortiazid gir en doseavhengig økning i kaliumutskillelse i urinen, noe som kan føre til hypokalemi. Denne effekten av hydroklortiazid synes å forekomme i mindre grad i kombinasjon med kandesartancileksetil. Risikoen for hypokalemi kan være høyere hos pasienter med levercirrhose, kraftig diurese, et ufullstendig inntak av elektrolytter og hos pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH).

Behandling med kandesartancileksetil kan forårsake hyperkalemi, spesielt ved hjertesvikt og/eller nedsatt nyrefunksjon. Samtidig bruk av Candemox Comp og ACE-hemmere, aliskiren, kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller salttilskudd eller andre legemidler som kan øke serumkaliumnivå (f.eks. heparinnatrium, ko-trimoksazol, også kjent som trimetoprim/sulfametoksazol), vil kunne medføre en økning i serumkalium. Kaliumnivået bør overvåkes når det er hensiktsmessig. Det er påvist at tiazider øker magnesiumutskillelsen i urin, noe som kan gi hypomagnesemi.

Metabolske og endokrine virkninger

Behandling med tiaziddiuretika kan svekke glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler, blant annet insulin, kan være nødvendig. Latent diabetes mellitus kan manifestere seg under tiazidbehandling. Behandling med tiaziddiuretika kan føre til økte kolesterol- og triglyseridnivåer. Det er imidlertid observert kun minimale virkninger med dosen i Candemox Comp. Tiaziddiuretika øker serumkonsentrasjonen av urinsyre og kan utløse urinsyregikt hos predisponerte pasienter.

Lysfølsomhet

Tilfeller av lysfølsomhetsreaksjoner er rapportert med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis det forekommer lysfølsomhetsreaksjoner under behandling, bør behandlingen avbrytes. Hvis readministrering av diuretika er vurdert nødvendig, 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 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).

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundært trangvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomene omfatter akutt redusert synsskarphet eller øyesmerte, og opptrer vanligvis timer til uker etter oppstart av behandlingen. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Det primære tiltaket er å seponere legemidlet så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling kan være nødvendig dersom det intraokulære trykket fortsatt er høyt. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan omfatte kjent sulfonamid- eller penicillinallergi.

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister, [inkludert kandesartan] (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 kandesartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Generelt

Hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, deriblant nyrearteriestenose), er behandling med legemidler som påvirker dette systemet, inkludert AIIRAs, blitt assosiert med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt. Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtrykkreduksjon hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller aterosklerotisk cerebrovaskulær sykdom kunne resultere i myokardinfarkt eller slag.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan forekomme hos pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen, men forekommer oftere hos pasienter med slik anamnese.

Forverring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika.

Den antihypertensive effekten av Candemox Comp kan forsterkes av andre antihypertensiva.

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 Candemox Comp seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Advarsler vedrørende 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

AIIRA-behandling bør ikke startes under graviditet. Med mindre fortsatt bruk av AIIRAs anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved påvist graviditet bør behandling med AIIRAs avsluttes umiddelbart, og hvis det er hensiktsmessig, bør alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Siden Candemox Comp inneholder hydroklortiazid, kan det hende at bruken av dette legemidlet gir positive resultater i dopingtester.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forbindelser som er undersøkt i kliniske farmakokinetikkstudier, omfatter hydroklortiazid, warfarin, digoksin, perorale prevensjonsmidler (dvs. etinyløstradiol/levonorgestrel), glibenklamid og nifedipin. Ingen farmakokinetiske interaksjoner av klinisk betydning ble oppdaget i disse studiene.

Den kaliumtapende effekten av hydroklortiazid kan forventes å bli forsterket av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksativer, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G-natrium, salisylsyrederivater, steroider, ACTH).

Samtidig bruk av Candemox Comp og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller salterstatninger eller andre legemidler (f.eks. heparinnatrium, ko-trimoksazol, også kjent som trimetoprim/sulfametoksazol) kan øke serumnivået av kalium. Overvåking av kaliumnivået skal foretas etter behov (se pkt. 4.4).

Bruk av kandesartan i kombinasjon med aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og anbefales ikke til andre pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Diuretika-indusert hypokalemi og hypomagnesemi er predisponerende faktorer for de potensielle kardiotoksiske effekter av digitalisglykosider og antiarytmika. Regelmessig overvåking av serumkalium anbefales når Candemox Comp administreres sammen med slike legemidler og med de følgende legemidler som kan indusere torsades de pointes:

- Antiarytmika i klasse Ia (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- Antiarytmika i klasse III (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 intravenøst, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinkamin intravenøst)

Reversibel økning i serumlitium og litiumtoksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og hemmere av angiotensinkonverterende enzym (ACE-hemmere) eller hydroklortiazid. En lignende effekt er rapportert også for AIIRAs. Bruk av kandesartan og hydroklortiazid sammen med litium anbefales ikke. Hvis kombinasjonen viser seg å være nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitiumnivået.

Når AIIRAs administreres sammen med ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre ($> 3 \text{ g/dag}$) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten svekkes.

Som for ACE-hemmere, kan samtidig bruk av AIIRAs og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, deriblant mulig akutt nyresvikt, og en økning i serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienten bør hydreres tilstrekkelig, og overvåking av nyrefunksjonen bør vurderes, både etter behandlingsstart av samtidig behandling og periodisk senere.

Den diuretiske, natriumutskillende og antihypertensive effekten av hydroklortiazid svekkes av NSAIDs.

Absorpsjonen av hydroklortiazid reduseres av kolestipol eller kolestyramin.

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

Tiaziddiuretika kan øke serumnivået av kalsium på grunn av nedsatt utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller D-vitamin må forskrives, skal serumkalsiumnivået overvåkes og dosen justeres deretter.

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

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazid-type ved å redusere gastrointestinal motilitet og magetømmingshastigheten.

Tiazid kan øke risikoen for bivirkninger forårsaket av amantadin.

Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksika (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat) og forsterke den myelosuppressive effekten.

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

Behandling med tiaziddiuretika kan svekke glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske medikamenter, blant annet insulin, kan være nødvendig. Metformin må brukes med forsiktighet på grunn av risikoen for laktacidose induert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Hydroklortiazid kan redusere arterienes respons på pressoraminer (f.eks. adrenalin), men ikke nok til å oppheve pressoreffekten.

Hydroklortiazid kan øke risikoen for akutt nyresvikt, særlig etter høye doser av joderte kontrastmidler.

Samtidig behandling med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og komplikasjoner av typen urinsyregikt.

Samtidig behandling med baklofen, amifostin, trisykliske antidepressiva eller nevroleptika kan forsterke den antihypertensive effekten og kan indusere hypotensjon.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokkade 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 (AIIRAs):

Behandling med AII-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 fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister (AIIRAs), men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre AIIRA-behandling anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med 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 behandling med AIIRAs i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse av 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 foreligger ikke tilstrekkelige data om bruken av hydroklortiazid hos gravide kvinner, særlig i første trimester. Dyrestudier er ikke tilstrekkelig til å utrede effekter på svangerskapsforløp.

Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på farmakologiske virkningsmekanismer for hydroklortiazid kan bruk i løpet av andre og tredje trimester kompromittere føtal-placental perfusjon og kan forårsake føtale og neonatale effekter som ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes for gestasjonelt ødem, gestasjonell hypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for økt plasmavolum og placental hypoperfusjon, uten fordelaktig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes for primær hypertensjon hos gravide kvinner, unntatt i svært sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Amming

Angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAs):

Det foreligger ingen informasjon angående Candemox Comp ved amming. Det anbefales derfor å bruke en alternativ behandling med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt når det gjelder nyfødte eller premature spedbarn.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk hos mennesker i små mengder. Tiazider i høye doser forårsaker kraftig diurese og kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Candemox Comp under amming anbefales ikke.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Under bilkjøring eller håndtering av maskiner bør en huske at svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling med Candemox Comp.

4.8 Bivirkninger

I kontrollerte kliniske studier med kandesartancileksetil/hydroklortiazid var bivirkningene lette og forbigående. Forekomsten av seponering grunnet bivirkninger var omtrent den samme 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 var rapportert tidligere for kandesartancileksetil og/eller hydroklortiazid.

I tabellen nedenfor presenteres bivirkninger av kandesartancileksetil fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring. I en samleanalyse av data fra kliniske studier med hypertensive pasienter, ble bivirkninger av kandesartancileksetil definert som de bivirkningene som hadde minst 1 % høyere insidens enn bivirkningene ved placebo.

Hyppighetene som er brukt 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 ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, nøyтроpeni og agranulocytose
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, intestinalt angioødem
	Ikke kjent	Diaré
Forstyrrelser i lever og galleveier	Svært sjeldne	Økt mengde leverenzymer, unormal leverfunksjon eller hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Angioødem, utslett, urtikaria, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Ryggsmerter, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresvikt hos predisponerte pasienter (se pkt. 4.4)

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

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Leukopeni, nøyтроpeni/agranulocytose, trombocytopeni, aplastisk anemi, beinmargssuppresjon, 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, rastløshet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Ørhet, vertigo
	Sjeldne	Parestesi
Øyesykdommer	Sjeldne	Forbigående tåkesyn
	Ikke kjent	Koroidal effusjon, akutt myopi, akutt trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	Sjeldne	Arytmi
Karsykdommer	Mindre vanlige	Postural hypotensjon
	Sjeldne	Nekrotiserende angiitt (vaskulitt, kutan vaskulitt)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Pustebesvær (inkludert pneumonitt og lungeødem)
	Svært sjeldne	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Anoreksi, manglende appetitt, irritasjon i mage-tarmkanalen, diaré, forstoppelse
	Sjeldne	Pankreatitt
Forstyrrelser i lever og	Sjeldne	Gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)

galleveier		
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett, urtikaria, lysfølsomhetsreaksjoner
	Sjeldne	Toksisk epidermal nekrolyse
	Ikke kjent	Systemisk lupus erytematosus, kutan lupus erytematosus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Sjeldne	Muskelspasmer
Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)*
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Glukosuri
	Sjeldne	Renal dysfunksjon og interstitiell nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Svakhetsfølelse
	Sjeldne	Feber
Undersøkelser	Vanlige	Økninger i kolesterol og triglyserider
	Sjeldne	Økninger i BUN og serumkreatinin

* 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 (opptil 672 mg kandesartancileksetil) hvor pasientene kom seg uten komplikasjoner.

Hovedsymptomet ved en overdose av hydroklortiazid er akutt væske- og elektrolyttap. Symptomer som svimmelhet, hypotensjon, tørste, takykardi, ventrikkelarytmi, sedasjon / redusert bevissthetsnivå og muskelkramper kan også observeres.

Behandling

Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig med hensyn til behandling av overdose med Candemox Comp. Følgende tiltak foreslås imidlertid ved en eventuell overdose.

Ved behov skal brekninger fremkalles eller mageskylling overveies. Hvis symptomatisk hypotensjon skulle forekomme, skal symptomatisk behandling og overvåking av livsviktige funksjoner innledes. Pasienten skal ligge med hodet lavt og beina hevet. Hvis dette ikke er tilstrekkelig, skal plasmavolumet økes ved infusjon av isoton natriumkloridoppløsning. Serumelektrolytter og syrebalanse skal kontrolleres og behandles ved behov. Sympatomimetika kan administreres hvis ovennevnte tiltak ikke er tilstrekkelig.

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: Angiotensin II-antagonister og diuretika

ATC-kode: C09DA06

Virkningsmekanisme

Angiotensin II er det viktigste vasoaktive hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet og spiller en viktig rolle i patofysiologien for hypertensjon og andre kardiovaskulære sykdommer. Det har også en viktig rolle i patogenesen for hypertrofi og skader på målorganene. De viktigste fysiologiske effektene av angiotensin II, for eksempel vasokonstriksjon, aldosteronstimulering, regulering av salt og vannhomeostase og stimulering av celleteveksten, medieres via type 1-reseptoren (AT1).

Farmakodynamiske effekter

Kandesartancileksetil er et prodrug som raskt omdannes til virkestoffet kandesartan ved esterhydrolyse under absorpsjonen fra mage-tarmkanalen. Kandesartan er en AIIRA og bindes selektivt til AT1-reseptorer. Bindingen er sterk og dissosiasjonen fra reseptoren skjer langsomt. Den har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan påvirker ikke ACE eller andre enzymsystemer, noe som vanligvis assosieres med bruk av ACE-hemmere. Siden det ikke forekommer noen effekt på nedbrytningen av kininer eller på metabolismen av andre substanser, for eksempel substans P, er behandling med AIIRAs trolig ikke assosiert med hoste. I kontrollerte kliniske studier der kandesartancileksetil ble sammenlignet med ACE-hemmere, forekom hoste i lavere frekvens hos pasienter som fikk kandesartancileksetil. Kandesartan bindes ikke til og blokkerer ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler av betydning for kardiovaskulær regulering. Antagonismen til AT1-reseptorene resulterer i doserelatert økning i plasmarenin-, angiotensin I- og angiotensin II-nivåer, og en reduksjon i konsentrasjon av plasmaaldosteron.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av kandesartancileksetil 8–16 mg (gjennomsnittsdose 12 mg) én gang daglig på kardiovaskulær sykdom 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, større kardiovaskulære hendelser (kardiovaskulær død, ikke-fatale slag og ikke-fatale hjerteinfarkt). Det var 26,7 hendelser per 1000 pasientår i kandesartangruppen kontra 30,0 hendelser per 1000 pasientår i kontrollgruppen (relativ risiko 0,89, 95 % CI 0,75 til 1,06, $p = 0,19$).

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 Nephrology 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.

Hydroklortiazid hemmer den aktive reabsorpsjonen av natrium, hovedsakelig i distale nyretubuli, og fremmer utskillelse av natrium, klorid og vann. Den renale utskillelsen av kalium og magnesium øker avhengig av dose, mens reabsorpsjon av kalsium øker i større grad. Hydroklortiazid reduserer plasmavolumet og den ekstracellulære væsken og reduserer dermed hjertets minuttvolum og blodtrykk. Ved langtidsbehandling reduseres den perifere motstanden, noe som bidrar til redusert blodtrykk.

Store kliniske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær sykdom og død.

Kandesartan og hydroklortiazid har additive antihypertensive effekter.

Hos hypertensive pasienter resulterer kandesartancileksetil/hydroklortiazid i en doseavhengig og langvarig reduksjon av blodtrykket, mens hjerterefrekvensen ikke påvirkes. Ingen tegn på alvorlig hypotensjon er sett etter den første dosen, heller ikke reboundeffekt etter avsluttet behandling. Den antihypertensive effekten inntreffer vanligvis innen to timer etter administrering av én enkelt dose av kandesartancileksetil/hydroklortiazid. Ved kontinuerlig behandling oppnås vanligvis mesteparten av blodtrykksreduksjonen innen fire uker, og effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Kandesartancileksetil/hydroklortiazid én gang om dagen gir effektiv og jevn blodtrykkssenkning over 24 timer, og forskjellen mellom høyeste og laveste effekt i doseintervallet er liten. I en dobbeltblind, randomisert studie ble det vist at kandesartancileksetil/hydroklortiazid 16 mg/12,5 mg én gang om dagen reduserte blodtrykket signifikant mer, og kontrollerte signifikant flere pasienter enn kombinasjonen losartan/hydroklortiazid 50 mg/12,5 mg én gang om dagen.

I dobbeltblinde, randomiserte studier var antall rapporterte bivirkninger, spesielt hoste, lavere ved behandling med kandesartancileksetil/hydroklortiazid enn ved behandling med kombinasjoner av ACE-hemmere og hydroklortiazid.

I to kliniske studier (randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte med parallellgruppe) som involverte henholdsvis 275 og 1.524 randomiserte pasienter, resulterte kandesartancileksetil/hydroklortiazid i kombinasjonene 32 mg/12,5 mg og 32 mg/25 mg i blodtrykksreduksjon på henholdsvis 22/15 mm Hg og 21/14 mm Hg og var signifikant mer effektiv enn de respektive enkeltkomponenter.

I en randomisert, dobbeltblind, klinisk studie med parallellgruppe, som involverte 1.975 randomiserte pasienter som ikke var optimalt kontrollert på 32 mg kandesartancileksetil en gang daglig, resulterte tillegg av 12,5 mg eller 25 mg hydroklortiazid i ytterligere blodtrykkreduksjon. Kandesartancileksetil/hydroklortiazid i kombinasjonen 32 mg/25 mg var signifikant mer effektiv enn

kombinasjonen 32 mg/12,5, og gjennomsnittlig total blodtryksreduksjon var henholdsvis 16/10 mm Hg og 13/9 mm Hg.

Pasientens alder og kjønn har ingen innvirkning på effekten av kandesartancileksetil/hydroklortiazid.

Foreløpig foreligger det ingen data om bruk av kandesartancileksetil/hydroklortiazid hos pasienter med nyresykdom/nefropati, svekket venstre ventrikkelfunksjon / kongestiv hjertesvikt og tidligere hjerteinfarkt.

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 administrering av kandesartancileksetil og hydroklortiazid har ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til hvert av legemidlene.

Absorpsjon og distribusjon

Kandesartancileksetil

Etter peroral administrering omdannes kandesartancileksetil til virkestoffet kandesartan. Den absolutte biotilgjengeligheten for kandesartan er 40 % etter en peroral oppløsning av kandesartancileksetil. Den relative biotilgjengeligheten for en tablett som inneholder kandesartancileksetil sammenlignet med tilsvarende peroral oppløsning, er ca. 34 % med meget liten variabilitet. Gjennomsnittlig maks. serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) oppnås 3–4 timer etter tablettinntak. Serumkonsentrasjonen av kandesartan øker lineært med større doser innenfor det terapeutiske doseintervallet. Det er ikke påvist kjønnsrelaterte forskjeller i farmakokinetikken for kandesartan. Arealet under serumkonsentrasjonen kontra tidskurven (AUC) for kandesartan påvirkes ikke signifikant av mat. Kandesartan bindes sterkt til plasmaprotein (over 99 %). Tilsynelatende distribusjonsvolum for kandesartan er 0,1 l/kg.

Hydroklortiazid

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

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

Biotransformasjon og eliminasjon

Kandesartancileksetil

Kandesartan elimineres hovedsakelig uforandret via urin og galle og i mindre grad via metabolisme

i lever (CYP2C9). Tilgjengelige interaksjonsstudier viser ingen effekt på CYP2C9 og CYP3A4. Basert på *in vitro*-data forventes ingen interaksjoner *in vivo* med legemidler som er avhengig av cytokrom P450-isoenzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 for metabolisme. Terminal halveringstid ($t_{1/2}$) for kandesartan er ca. ni timer. Det skjer ingen akkumulering etter gjentatt dosering. Halveringstiden for kandesartan er uforandret (ca. ni timer) etter administrering av kandesartancileksetil i kombinasjon med hydroklortiazid. Det skjer ingen akkumulering av kandesartan etter gjentatt dosering med kombinasjonen sammenlignet med monoterapi.

Total plasmaclearance av kandesartan er ca. 0,37 ml/min/kg, med renal clearance på ca. 0,19 ml/min/kg. Renal utskillelse av kandesartan skjer både ved glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekresjon. Etter tilførsel av en peroral dose ^{14}C -merket kandesartancileksetil, ble ca. 26 % av dosen gjenfunnet i urin som kandesartan og 7 % som en inaktiv metabolitt, mens ca. 56 % av dosen ble gjenfunnet i fæces som kandesartan og 10 % som inaktiv metabolitt.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseres ikke og utskilles nesten utelukkende som uforandret virkestoff via glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekresjon. Terminal halveringstid ($t_{1/2}$) for hydroklortiazid er ca. åtte timer. Omtrent 70 % av en peroral dose utskilles via urin innen 48 timer. Halveringstiden for hydroklortiazid er uforandret (ca. åtte timer) etter administrering av hydroklortiazid i kombinasjon med kandesartancileksetil. Det skjer ingen akkumulering av hydroklortiazid etter gjentatt dosering med kombinasjonen sammenlignet med monoterapi.

Spesielle pasientgrupper

Kandesartancileksetil

Hos eldre pasienter (over 65 år) øker $C_{\max}$ og AUC for kandesartan med henholdsvis ca. 50 % og 80 % sammenlignet med yngre pasienter. Påvirkning av blodtrykk og bivirkningsfrekvens etter gitt dose av kandesartancileksetil/hydroklortiazid er imidlertid lik hos yngre og eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon økte $C_{\max}$ og AUC for kandesartan ved gjentatt dosering med henholdsvis ca. 50 % og 70 %, mens den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) var uforandret sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Tilsvarende forandring hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon var henholdsvis ca. 50 % og 110 %. Den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for kandesartan ble omtrent fordoblet hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken hos pasienter i hemodialyse var lik farmakokinetikken for pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon.

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

Hydroklortiazid

Den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for hydroklortiazid er forlenget hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke gjort kvalitative nye toksiske funn med kombinasjonen sammenlignet med enkeltkomponentene. I prekliniske sikkerhetsstudier har kandesartan vist effekt på nyrene og røde celleparametre ved høye doser i mus, rotter, hunder og aper. Kandesartan førte til reduksjon av parametre for røde blodceller (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Effekten på nyrene (som regenerasjon, dilatasjon og basofili i tubuli; økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) ble induisert

av kandesartan. Denne kan være sekundær til den hypotensive effekten som fører til endringer i renal perfusjon. Tillegg av hydroklortiazid forsterker nefrotoksisiteten til kandesartan. Videre induerte kandesartan hyperplasi/hypertrofi i jukstaglomerulære celler. Disse endringene anses å være forårsaket av kandesartans farmakologiske virkningsmekanisme og ha liten klinisk betydning.

Føtotoksisitet er observert sent i graviditeten med kandesartan.

Tillegg av hydroklortiazid forsterket ikke disse effektene signifikant i fosterutviklingsstudier i rotter, mus eller kaniner (se pkt. 4.6).

Kandesartan og hydroklortiazid har begge vist gentoksisk aktivitet i svært høye konsentrasjoner/doser. Data fra *in vitro* og *in vivo* gentoksiske tester har vist at kandesartan trolig ikke har mutagen eller clastogen aktivitet ved betingelsene for klinisk bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Povidon K-30
Karragenan (E 407)
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet etter anbrudd av flasken:
3 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Al/Al-gjennomtrykkspakning med tørkemiddel: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 tabletter.

Perforert Al/Al-gjennomtrykkspakning med tørkemiddel: 50 x 1 tabletter.

HDPE-flaske med PP-kork og tørkemiddel: 7, 14, 21, 28, 56, 84, 98, 100 og 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt 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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6086

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.09.2010
Dato for siste fornyelse: 22.06.2016

10. OPPDATERINGSDATO

23.01.2025