

18. februari 2016

# Kandesartancilexetil/hydroklortiazid

Version: 3.0

**OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV  
RISKHANTERINGSPLANEN**

## VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

### *VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst<sup>1,2</sup>*

Över en miljard människor världen över påverkas av denna sjukdom. Den påverkar människor i stor skala i såväl industri- som utvecklingsländer. Förekomstgraden kan dock variera i hög grad mellan olika regioner. I Indien drabbas endast 3,4 % av männen och 6,8 % av kvinnorna av denna sjukdom, medan siffrorna i Polen är 68,9 % för män och 72,5 % för kvinnor. År 2004 nådde incidensen för essentiell hypertoni (högt blodtryck utan känd orsak) i USA 29 %. Denna siffra ökade till 34 % år 2006, medan incidensen för vuxna afroamerikaner nådde sin topp på 44 % under samma period. Sjukdomen är mer vanligt förekommande bland amerikansk ursprungsbefolkning och svarta personer, och mindre vanligt förekommande bland mexikanska amerikaner och vita personer. Den drabbar i allmänhet fler män och/eller personer som tillhör grupper med lägre socioekonomisk status.

Essentiell hypertoni är även vanligt bland yngre barn, barn i förpuberteten och tonåringar.

Essentiell hypertoni har per definition ingen bestämd orsak. Dock tros genetiska och en rad miljömässiga faktorer ge upphov till sjukdomen. En mängd olika faktorer kan leda till att man utvecklar essentiell hypertoni. Orsaken till denna sjukdom kan variera i hög grad mellan olika individer inom en större population. Trots att man inte har kunnat identifiera någon exakt orsak till sjukdomen har ett antal riskfaktorer som ökar benägenheten för essentiell hypertoni identifierats.

Genetiska faktorer kan i hög grad öka risken för att man utvecklar denna sjukdom. Fler än 50 gener som kan bidra till hypertoni har identifierats, och ett antal genetiska defekter tros ha förhöjt blodtryck som huvudegenskap. En annan åsikt är att essentiell hypertoni kan uppstå som ett resultat av mutationer i enskilda gener, vilka kan överföras från förälder till barn.

Hypertoni kan uppstå till följd av stigande ålder, och i ett sådant fall orsakas det sannolikt av flera olika faktorer. En mekanism involverar stelnade artärer. Detta kan orsakas av förhöjt arteriellt blodtryck. Det finns ett samband mellan stigande ålder och minskad kapacitet hos njurarna när det gäller att eliminera natrium från kroppen på ett effektivt sätt. Vissa sjukdomar som involverar de små blodkärlen i njurarna kan också leda till förhöjda natriumnivåer i blodet vilket potentiellt kan leda till förhöjt blodtryck.

Övervikt kan i hög grad öka risken för hypertoni. Över 85 % av fallen av essentiell hypertoni orsakas av ett kroppsmasseindex (BMI) över 25.

Andra viktiga riskfaktorer är bland annat:

- Kalium
- Alkoholism
- Förhöjda reninnivåer
- Diabetes Mellitus
- Natriumkänslighet
- Cigarettökning
- Vitamin D-brist
- Stress eller ångest
- Hyperinsulinism och/eller insulinresistens

### ***V/2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen<sup>3 4</sup>***

Flera olika typer av läkemedel som kallas antihypertoniläkemedel kan användas för att behandla hypertoni. Candesartan/hydroklortiazid ingår i en grupp läkemedel som sänker blodtrycket.

Om blodtrycket sänks med cirka 5 mmHg kan det minimera risken för stroke med nästan

34 %, och risken för en ischemisk hjärtsjukdom med cirka 21 % samt minska benägenheten för tillstånd som hjärtsvikt, demens och dödligheten hos hjärt- och kärlsjukdomar. Huvudmålet med behandlingen måste vara att sänka blodtrycket under 140/90 mmHg hos majoriteten av patienterna, och ännu lägre hos patienter med diabetes och/eller njursjukdom.

### ***V/2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen***

Baserat på den information som för närvarande är tillgänglig behövs inga ytterligare studier gällande hur bra candesartan/hydroklortiazid fungerar. Det finns inte heller några bevis som tyder på att faktorer som ålder, kön, etnicitet eller organsjukdomar påverkar hur bra candesartan/hydroklortiazid fungerar hos de personer som mest sannolikt använder det. Det är dock inte känt huruvida candesartan/hydroklortiazid är säkert och effektivt att använda för barn under 18 år.

### ***V/2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor***

## **Viktiga kända risker**

| <b>Risk</b>                 | <b>Vad som är känt</b>  | <b>Förebyggande möjligheter</b>   |
|-----------------------------|---|---|
| <b>Njurar och urinvägar</b> | Candesartan (angiotensin II-receptorblockerare) plus användning av andra angiotensin II-receptorblockerare och antiinflammatoriska läkemedel (NSAID:er) kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive potentiell njursvikt, samt förhöjda kaliumnivåer i blodet, särskilt hos patienter som redan tidigare har nedsatt njurfunktion. Hydroklortiazid kan öka risken för njurinsufficiens, framför allt vid höga doser av joderad | Kombinationen (ACE-hämmare (t.ex. Captopril)), tillsammans med angiotensin II-receptorblockerare och NSAID:er) ska administreras med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna måste vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet därefter. |

|                                    |   |   |
|------------------------------------|---|---|
| <p><b>Hypotoni</b></p>             | <p>Hypotoni kan uppstå hos patienter med minskad blodvolym och/eller sänkta natriumnivåer.<br/>Hypotoni kan uppstå under bedövning och operation. I mycket sällsynta fall kan hypotonin vara så allvarlig att man måste ge intravenösa vätskor och/eller läkemedel som höjer blodtrycket.</p>   | <p>Behandling för att lindra symptomen bör påbörjas och vitala tecken bör övervakas. Patienten ska placeras på rygg med benen i högläge. Om detta inte räcker ska intravenösa vätskor ges. Elektrolyt- och syrabalansen i blodet ska kontrolleras och vid behov korrigeras. Andra läkemedel som förbättrar hjärtats funktion kan administreras om ovanstående åtgärder inte räcker.</p>                                       |
| <p><b>Elektrolytrubbningar</b></p> | <p>Tiaziddiuretika (hydroklortiazid) kan minska kalciumutsöndringen i urinen och även orsaka något förhöjda kalciumnivåer i blodet. Markant hyperkalcemi kan vara ett tecken på latent hyperparatyreos (överaktiv bisköldkörtel).<br/>Hydroklortiazidets kaliumminskande effekt kan förväntas öka vid användning av andra läkemedelsprodukter som är förknippade med kaliumbrist och hypokalemi. När candesartan/hydroklortiazid och kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningar eller andra läkemedelsprodukter som kan leda till förhöjda kaliumnivåer i serum (t.ex. heparinkalium) används samtidigt kan det leda till ökade kaliumnivåer i blodet.<br/>Diuretikainducerad hypokalemi och hypomagnesemi (minskade magnesiumnivåer) predisponerar för potentiellt kardiotoxiska effekter orsakade av digitalisglykosider och antiarytmiska läkemedel som används för behandling av hjärtat.</p> | <p>Periodiska kontroller av elektrolytnivåerna i blodet bör genomföras enligt lämpliga intervall. Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytobalans (hyperkalcemi, hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi och hypokloremisk alkalos).<br/><br/>Periodisk övervakning av serumkalium rekommenderas när candesartan/hydroklortiazid administreras tillsammans med sådana läkemedelsprodukter.</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>Toxiska effekter på ofödda (foster) och nyfödda barn vid exponering sent i graviditeten</p> | <p>Data från studier rörande risken för missbildningar till följd av exponering för läkemedel som kallas angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare) under den första trimestern (12 veckor) av graviditeten har inte varit entydiga; en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Kontrollerade data saknas för risken med läkemedel som kallas angiotensin-II-receptorantagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Exponering för behandling med angiotensin-II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern är känt för att inducera toxiska effekter på foster (nedsatt njurfunktion, brist på amniotisk vätska, minskad bentillväxt i skallen) och nyfödda barn (njursvikt, lågt blodtryck, förhöjda kaliumnivåer).</p> <p>Erfarenheten är begränsad när det gäller användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.</p> <p>Hydroklortiazid passerar genom moderkakan och in i fostrets blodcirkulation. Baserat på hur hydroklortiazid fungerar kan användning av det under andra och tredje trimestern påverka fostrets blodcirkulation negativt och kan orsaka oönskade effekter såsom gulsot, störningar i elektrolytbalansen och ett minskat antal blodplättar. Hydroklortiazid får inte användas under graviditet för behandling av ödem, högt blodtryck eller preeklampsi (högt blodtryck med protein i urinen) på grund av risken för minskad blodvolym, vilket leder till ett minskat flöde av näringsämnen och syre till fostret, och inte har någon positiv inverkan på sjukdomsförloppet.</p> | <p>Såvida inte fortsatt behandling med angiotensin-II-receptorantagonister anses nödvändigt ska patienter som planerar att bli gravida byta till andra blodtryckssänkande läkemedel som är säkra att använda under graviditet. När graviditeten upptäcks ska behandlingen med angiotensin-II-receptorantagonister avbrytas omedelbart och, om så är lämpligt, en annan behandling påbörjas. Om exponering för angiotensin-II-receptorantagonister har förekommit från och med graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Barn vars mammor har använt angiotensin-II-receptorantagonister ska övervakas noggrant med avseende på lågt blodtryck hos gravida kvinnor förutom i sällsynta fall där ingen annan behandling kan användas.</p> |
|--|--|--|

## Viktiga eventuella risker

| Risk             | Vad är känt  | Möjlighet att förebygga  |
|------------------|--|--|
| Glukosintolerans | Behandling med ett tiaziddiuretikum kan påverka glukostoleransen.  | Läkemedel mot diabetes, inklusive insulin, kan behöva dosjusteras. Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktoacidosis inducerat av eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till hydroklortiazid. |
| Litiumtoxicitet  | Reversibel ökning av litiumnivåerna i blodet och toxicitet av litium har rapporterats vid administrering av litium tillsammans med angiotensin-konverterande enzymhämmare eller hydroklortiazid. | Användning av candesartan och hydroklortiazid tillsammans med litium rekommenderas inte. Om kombinationen visar sig vara nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum.                                 |

## Återstående information

| Risk                            | Vad är känt  |
|---------------------------------|--|
| Användning hos barn under 18 år | Säkerheten hos och effekten av candesartan/hydroklortiazid hos barn från födseln till 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.   |
| Amning                          | <u>Angiotensin-II-receptorantagonister:</u><br>Eftersom information saknas angående användning av candesartan/hydroklortiazid under amning, rekommenderas inte candesartan/hydroklortiazid. I stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.<br><br><u>Hydroklortiazid:</u><br>Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk i små mängder. Höga doser av tiazider som orsakar kraftigt diures kan stoppa mjölkproduktionen. Användning av candesartan/hydroklortiazid under amning rekommenderas inte. |

### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipackssedel. Åtgärder som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipackssedeln kan hittas på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Det finns inga ytterligare riskminimeringsåtgärder för detta läkemedel.

### VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Inga säkerhets- eller effektstudier pågår eller planeras för candesartan/hydroklortiazid efter godkännande för försäljning.

### VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Stora ändringar i riskhanteringsplanen över tid

| Version-nummer | Datum      | Säkerhetsfrågor  | Anmärkning  |
|----------------|------------|--|---|
| 1.0            | 21.09.2012 | Initial version  | Initial version   |
| 2.0            | 20.03.2013 | <p><b>Viktiga kända risker:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Njurar och urinvägar</li> <li>• Hypotoni</li> <li>• Elektrolytrubbningar</li> <li>• Fetal toxicitet och neonatal toxicitet vid exponering sent i graviditeten</li> </ul> <p><b>Viktiga eventuella risker:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukosintolerans</li> <li>• Litiumtoxicitet</li> </ul> | Riskhanteringsplanen uppdaterades med ytterligare risker.                   |
| 3.0            | 07.08.2013 | <p>Återstående information:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Användning hos barn under 18 år.</li> <li>• Amning</li> </ul>   | <p>Fler avsnitt lades till (avsnitt V1.2)</p> <p>Fler risker lades till</p> |