

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candesartan Actavis 4 mg tabletit  
Candesartan Actavis 8 mg tabletit  
Candesartan Actavis 16 mg tabletit  
Candesartan Actavis 32 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

4 mg: yksi tabletti sisältää 4 mg kandesartaanisileksitiiliä.  
8 mg: yksi tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksitiiliä.  
16 mg: yksi tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksitiiliä.  
32 mg: yksi tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksitiiliä.

Apuaine:

4 mg: yksi tabletti sisältää 133,80 mg laktoosimonohydraattia.  
8 mg: yksi tabletti sisältää 129,80 mg laktoosimonohydraattia.  
16 mg: yksi tabletti sisältää 121,80 mg laktoosimonohydraattia.  
32 mg: yksi tabletti sisältää 243,60 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Candesartan Actavis 4 mg tabletti: valkoinen, kaksoiskupera 8 x 3 mm, jonka toisella puolella on jakouurre sekä merkintä ”C4”.  
Candesartan Actavis 8 mg tabletti: valkoinen, kaksoiskupera, 8 x 3 mm, jonka toisella puolella on jakouurre sekä merkintä ”C8”.  
Candesartan Actavis 16 mg tabletti: valkoinen, kaksoiskupera, 8 x 3 mm, jonka toisella puolella on jakouurre sekä merkintä ”C16”.  
Candesartan Actavis 32 mg tabletti: valkoinen, kaksoiskupera, 10,5 x 3,6 mm, jonka toisella puolella on jakouurre sekä merkintä ”C32”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Candesartan Actaviksella on seuraavat käyttöaiheet:

- Aikuisten essentiellin hypertension hoito.
- 6–<18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito
- Aikuisten sydämen vajaatoiminnan ja vasemman kammion heikentyneen systolisen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktio  $\leq 40\%$ ) hoito, jos potilas ei siedä ACE:n estäjiä tai ACE:n estäjän lisänä, kun potilaalla on symptomaattinen sydämen vajaatoiminta optimaalisesta hoidosta huolimatta ja kun potilas ei siedä mineralokortikoidireseptorin antagonisteja (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus hypertensiossa

Candesartan Actaviksen suositeltu aloitus- ja tavanomainen ylläpitoannos on 8 mg kerran vuorokaudessa. Suurin osa verenpainetta alentavasta vaikutuksesta savutetaan neljän viikon kuluessa. Jos verenpainetta ei saada riittävästi laskettua, annosta voidaan nostaa 16 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja edelleen maksimiannokseen 32 mg kerran vuorokaudessa. Hoito tulee sovittaa verenpainevasteen mukaan. Candesartan Actavista voidaan myös antaa muiden verenpainetta alentavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Hydroklooritiatsidin lisäämisen hoitoon on osoitettu lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta yhdistettynä erisuuruisiin kandesartaaniannoksiin.

### *Iäkkäät henkilöt*

Erityistä aloitusannoksen sovittamista ei tarvita.

### *Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia*

Potilaille, joilla on suurentunut hypotension vaara, kuten hypovolemiapotilaat, aloitusannokseksi voidaan harkita 4 mg (ks. kohta 4.4).

### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintapotilaille, hemodialyysipotilaat mukaan lukien, aloitusannos on 4 mg. Annos tulee titrata vasteen mukaan. Kokemuksia kandesartaanin käytöstä hyvin vakavaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) on vain vähän (ks. kohta 4.4).

### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan aloitusannokseksi 4 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan sovittaa vasteen mukaan. Candesartan Actaviksen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja/tai kolestaasia sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

### *Mustaihoiset potilaat*

Kandesartaani alentaa mustaihoisten verenpainetta vähemmän kuin ei-mustaihoisten verenpainetta. Tämän seurauksena mustaihoiset potilaat saattavat tarvita verenpaineen hoitoon normaalia suurempia Candesartan Actavis -annoksia ja muuta lääkitystä (ks. kohta 5.1).

### Pediatriset potilaat

6–<18-vuotiaat lapset ja nuoret:

Suosittelut aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa.

- < 50 kg:n painoiset potilaat: Jos potilaan verenpaine ei ole riittävän hyvin hallinnassa, annosta voidaan nostaa korkeintaan 8 mg:aan vuorokaudessa.
- > 50 kg:n painoiset potilaat: Jos potilaan verenpaine ei ole riittävän hyvin hallinnassa, annosta voidaan nostaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa ja sitten 16 mg:aan kerran vuorokaudessa tarpeen mukaan (ks. kohta 5.1).

Yli 32 mg:n annoksista pediatristen potilaiden hoidossa ei ole tietoa.

Verenpainetta laskeva vaikutus saavutetaan pääosin 4 viikon kuluessa.

Niiden lasten kohdalla, joilla on mahdollinen intravaskulaarinen hypovolemia (esim. diureeteilla hoidettavat potilaat, erityisesti munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät), kandesartaanihoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa. Heidän kohdallaan on lisäksi harkittava tavallista aloitusannosta matalampaa annosta (ks. kohta 4.4).

Kandesartaanin käytöstä ei ole tietoa lapsilla, joiden glomerulusten suodattumisnopeus on alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohta 4.4).

Mustaihoiset pediatriset potilaat

Kandesartaani alentaa mustaihoisten verenpainetta vähemmän kuin ei-mustaihoisten verenpainetta (ks. kohta 5.1).

<6-vuotiaat lapset

- Turvallisuutta ja tehoa 1–<6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.
- Kandesartaanin käyttö on vasta-aiheista alle vuoden ikäisten lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Annostus sydämen vajaatoiminnasta kärsivien pediatristen potilaiden hoidossa

Kandesartaanin turvallisuutta ja tehoa lapsilla syntymästä 18 vuoden ikään asti ei ole varmistettu sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Annostus sydämen vajaatoiminnassa

Candesartan Actaviksen suositeltava aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa tavoiteannokseen 32 mg kerran vuorokaudessa (maksimiannos) tai suurimpaan siedettyyn annokseen siten, että annos kaksinkertaistetaan aina aikaisintaan kahden viikon välein (ks. kohta 4.4). Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioinnin tulee aina sisältää munuaisten toiminnan tarkistaminen, johon kuuluu seerumin kreatiniinin ja kaliumin seuranta.

Candesartan Actavis -valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintahoidojen, mukaan lukien ACE:n estäjät, beetasalpaajat, diureetit ja digitalis tai näiden lääkevalmisteiden yhdistelmät. Candesartan Actavis -valmistettävöidään antaa samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa sydämen vajaatoiminnan optimaalisesta standardihoidosta huolimatta potilaille, joilla on symptomaattinen sydämen vajaatoiminta, jos mineralokortikoidireseptorin antagonisteja ei siedetä. ACE:n estäjän, kaliumia säästävän diureetin ja Candesartan Actavis -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella ja sitä voidaan harkita vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

#### *Erityispotilasryhmät*

Aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa vanhuksia tai potilaita, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

#### Pediatriset potilaat

Kandesartaanin turvallisuutta ja tehoa lapsilla syntymästä 18 vuoden ikään asti ei ole varmistettu sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Candesartan Actavis -tabletit otetaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi.
- Alle 1-vuotias lapsi (ks. kohta 5.3).
- Candesartan Actaviks -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Munuaisten vajaatoiminta

Kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävien lääkeaineiden osalta, munuaistoiminnan muutoksia voi olla odotettavissa näille vaikutuksille alttiissa Candesartan Actavis -hoitoa saavissa potilaissa.

Kun Candesartan Actavista annetaan hypertensiopotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta. Kokemuksia Candesartan Actaviksen käytöstä hyvin vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) on vain vähän. Näiden potilaiden Candesartan Actavis -annos on säädettävä huolellisesti verenpainetta koko ajan seuraten.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien, erityisesti 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien sekä munuaisten vajaatoimintaa potevien potilaiden seurantaan tulee kuulua munuaistoiminnan säännöllinen tarkastaminen. Kun Candesartan Actaviksen annosta säädetään, on suositeltavaa seurata seerumin kreatiniinin ja kaliumin pitoisuutta. Sydämen vajaatoimintaa koskeviin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

##### Samanaikainen ACE:n estäjä -hoito sydämen vajaatoiminnassa

Haittavaikutusten, erityisesti hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), riski saattaa kasvaa kun Candesartan Actavis -valmistetta käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa. ACE:n estäjän, mineralokortikoidireseptorin antagonistin ja kandesartaanin kolmoisyhdistelmähoitoa ei myöskään suositella. Tällaisia yhdistelmiä saa käyttää vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

##### Hemodialyysi

Dialyysin aikana verenpaine voi olla erityisen herkkä AT<sub>1</sub>-reseptorisalpaukselle pienentyneen plasmavolyymin ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaation seurauksena. Tämän takia hemodialyysipotilaiden Candesartan Actavis -annos on säädettävä huolellisesti verenpainetta koko ajan seuraten.

##### Munuaisvaltimon ahtauma

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään, mukaan lukien angiotensiini II -reseptorin salpaajat saattavat lisätä veren ureapitoisuutta ja seerumin kreatiniinipitoisuutta potilaissa, joilla on bilateraalinen tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtautuma.

##### Munuaisensiirto

Candesartan Actaviksen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemuksia.

##### Hypotensio

Candesartan Actavis -hoidon aikana voi esiintyä hypotensiota potilaissa, joilla on sydämen vajaatoiminta. Sitä voi esiintyä myös hypertensiopotilailla, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla. Varovaisuutta tulee noudattaa hoitoa aloitettaessa ja hypovolemia on pyrittävä korjaamaan.

##### Anestesia ja leikkaus

Potilailla, joita hoidetaan angiotensiini II -reseptorin salpaajilla, saattaa esiintyä hypotensiota anestesian ja leikkauksen aikana, mikä johtuu reniini-angiotensiinijärjestelmän salpauksesta. Hyvin

harvoin hypotensio voi olla niin vaikea, että tarvitaan laskimonsisäistä nesteytystä ja/tai vasopressoreiden käyttöä.

#### Aortta- ja mitraaliläpän stenoosi (obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia)

Kuten muidenkin vasodilataattorien suhteen, erityistä varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden suhteen, joilla on verenvirtaukseen merkittävästi vaikuttava aortta- tai mitraaliläpän stenoosi tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

#### Primaari hyperaldosteronismi

Potilaat, joilla on primaari hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi Candesartan Actavista ei suositella tällaisille potilaille.

#### Hyperkalemia

Candesartan Actaviksen samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuutta kohottavien lääkevalmisteiden (esim. hepariini) kanssa voi lisätä hypertensiopotilaiden seerumin kaliumpitoisuutta. Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan.

Candesartan Actavis -hoitoa saavilla potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta, voi esiintyä hyperkalemiaa. On suositeltavaa seurata säännöllisesti seerumin kaliumpitoisuutta. ACE:n estäjän, kaliumia säästävän diureetin (esim. spironolaktoni) ja Candesartan Actaviksen yhdistelmää ei suositella ja sitä tulee harkita ainoastaan huolellisen mahdollisten hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

#### Yleistä

Käytettäessä muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä potilaille, joiden verisuonitonius ja munuaisten toiminta on tästä järjestelmästä erityisen riippuvainen (esim. vaikea kongestiivinen sydänsairaus tai taustalla olevan munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtautuma), on esiintynyt äkillistä verenpaineen laskua, atsotemiaa, oliguriaa tai harvoin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Samanlaisten vaikutusten ilmaantumisen mahdollisuutta AT II -reseptorin salpaajien kohdalla ei voida sulkea pois. Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Kandesartaanin antihypertensiivinen vaikutus voi lisääntyä muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden vaikutuksesta riippumatta siitä, määrättiinkö niitä verenpaineen alentamiseen tai johonkin muuhun käyttöaiheeseen.

Candesartan Actavis sisältää laktoosia. Tätä valmistetta ei tule käyttää potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos (nk. ”Lapp-hypolaktasia) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

#### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Potilailla, joiden kuukautiset ovat jo alkaneet, raskauden mahdollisuutta on arvioitava säännöllisesti. Potilaalle on annettava asianmukaista tietoa ja/tai tarpeellisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä, jotta raskaudenaikaiselta altistumisriskiltä vältytään (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisesta ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### Käyttö pediatrialle potilaille mukaan lukien potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kandesartaanin käytöstä ei ole tietoa lapsilla, joiden glomerulusten suodattumisnopeus on alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohta 4.2).

Niiden lasten kohdalla, joilla on mahdollinen intravaskulaarinen hypovolemia (esim. diureeteilla hoidettavat potilaat, erityisesti munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät), kandesartaaninhoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa. Heidän kohdallaan on lisäksi harkittava matalampaa aloitusannosta (ks. kohta 4.2).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Seuraavia yhdisteitä on käytetty kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa: hydroklooritiatsidi, varfariini, digoksiini, oraaliset ehkäisyvalmisteet (esim. etinyliestradioli/levonorgestreeeli), glibenklamidi, nifedipiini ja enalapriili. Kliinisesti merkittäviä interaktioita näiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole todettu.

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkevalmisteiden (esim. hepariini) samanaikainen käyttö voi lisätä kaliumpitoisuutta. Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu palautuvaa seerumin litiumpitoisuuden kohoamista ja toksisuutta. AT II -reseptorin salpaajia käytettäessä voi ilmaantua samanlainen vaikutus. Kandesartaanin käyttöä litiumin kanssa ei suositella. Jos tämä yhdistelmä osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumtason huolellista seurantaa.

AT II -reseptorin salpaajien verenpainetta laskeva vaikutus voi heikentyä, kun niitä käytetään samanaikaisesti ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kanssa (esim. selektiiviset COX-2 -estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk), ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet).

Samoin kuin ACE:n estäjien kohdalla, samanaikainen AT II -reseptorin salpaajien ja NSAID-lääkkeiden käyttö lisää munuaistoiminnan heikentymisen riskiä ja saattaa johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan sekä seerumin kaliumpitoisuuden lisääntymiseen, erityisesti potilailla, joilla on jo ennestään munuaisten toimintahäiriö. Yhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäiden potilaiden hoitoon. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seurantaa tulee harkita yhdistelmälääkityksen aloituksen yhteydessä ja määrävälein sen jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy häirtävaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä raskauden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Candesartan Actavis -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Candesartan Actavis -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia kandesartaanin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. On kuitenkin otettava huomioon, että joskus Candesartan Actavis -hoidon aikana voi ilmaantua heitehuimausta tai väsymystä.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Hypertension hoito

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittatapahtumat ovat olleet lieviä ja ohimeneviä. Annos tai potilaan ikä eivät vaikuttaneet haittatapahtumien esiintymistiheyteen. Haittavaikutusten aiheuttamia hoidon keskeytyksiä oli saman verran kandesartaanisileksiilillä (3,1 %) ja plasebolla (3,2 %).

Kliinisistä hypertensiotutkimuksista tehdyssä tulosyhteenvedossa haittareaktiot määriteltiin kandesartaanisileksiiliin käyttöön liittyviksi, jos niiden esiintyvyys oli vähintään 1 % suurempaa kuin lumelääkkeellä. Tämän määritelmän perusteella kaikkein yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat heitehuimaus/huimaus, päänsärky ja hengitystieinfektio.

Alla olevassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista..

Kohdassa 4.8 kaikissa taulukoissa käytetyt esiintyvyydet ovat seuraavat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Yleinen	Hengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin harvinainen	Hyperkalemia, hyponatremia
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus/huimaus, päänsärky
Hengityselinistö, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselinistö	Hyvin harvinainen Tuntematon	Pahoinvointi Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, maksan toimintahäiriöt tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin harvinainen	Angioedeema, ihottuma, urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tälle alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4)

#### *Laboratoriolöydökset:*

Yleisesti ottaen kandesartaanisileksitiilillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia tavanomaisten laboratoriomääritysten tuloksiin. Hemoglobiiniarvojen lievää laskua on esiintynyt aivan kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjien käytön yhteydessä. Candesartan Actavista saavien potilaiden laboratorioarvojen rutiiniseuranta ei yleensä ole tarpeen. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kuitenkin suositeltavaa seurata säännöllisesti seerumin kaliumin ja kreatiniinin pitoisuuksia.

#### *Pediatriset potilaat*

Kliinisessä 4 viikon pituisessa tehoa selvittäneessä tutkimuksessa ja 1 vuoden pituisessa avoimessa tutkimuksessa kandesartaanisileksitiilin turvallisuutta seurattiin 255 hypertensiivisellä iältään 6 – < 18-vuotiaalla lapsella ja nuorella (ks. kohta 5.1). Lapsilla haittavaikutukset luokiteltiin esiintyvyydeltään yleiseksi / melko harvinaiseksi lähes kaikkien elinjärjestelmien osalta. Vaikka haittavaikutukset ovat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. taulukko edellä), kaikkien



haittavaikutusten esiintyvyys on lapsilla ja nuorilla suurempi. Erityisesti tämä koskee seuraavia haittatapahtumia:

- Päänsärky, heitehuimaus ja ylempien hengitysteiden infektiot ovat hyvin yleisiä ( $\geq 1/10$ ) lapsilla ja yleisiä ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) aikuisilla.
- Yskä on hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ) lapsilla ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) aikuisilla.
- Ihottuma on yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) lapsilla ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) aikuisilla.
- Hyperkalemia, hyponatremia ja maksan epänormaali toiminta ovat melko harvinaisia ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) lapsilla ja hyvin harvinaisia ( $< 1/10\ 000$ ) aikuisilla.
- Sinusarytmia, nasofaryngiitti ja kuume ovat yleisiä ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja suunielun kipu on hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ) lapsilla, mutta mitään niistä ei ole raportoitu aikuisilla. Nämä ovat myös tilapäisiä ja yleisiä lasten sairauksia.

Kandesartaanisileksiiliin kokonaisturvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

### Sydämen vajaatoiminnan hoito

Candesartan Actaviksen haittavaikutusprofiili sydämen vajaatoimintapotilailla vastasi lääkeaineen farmakologisia ominaisuuksia ja potilaiden terveydentilaa. Kliinisessä tutkimusprojektissa (CHARM), jossa kandesartaanin enintään 32 mg:n annoksia (n = 3 803) verrattiin plaseboon (n = 3 796), 21,0 % kandesartaanisileksiiliä saaneista potilaista ja 16,1 % plaseboa saaneista potilaista keskeytti hoidon haittavaikutusten takia. Kaikkein yleisimmän raportoituja haittavaikutuksia olivat hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta.

Nämä tapahtumat olivat yleisempiä yli 70-vuotiailla potilailla, diabeetikoilla tai tutkittavilla, jotka saivat muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, etenkin ACE:n estäjää ja/tai spironolaktonia.

Alla olevassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalemia
	Hyvin harvinainen	Hyponatremia
Hermosto	Hyvin harvinainen	Heitehuimaus, päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, maksan epänormaali toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudokset	Hyvin harvinainen	Angioedeema, ihottuma, urtikaria,

		kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta erityisen herkillä potilailla (ks. kohta 4.4)

#### *Laboratoriolöydökset:*

Hyperkalemia ja munuaisten vajaatoiminta ovat yleisiä potilailla, joilla sydämen vajaatoimintaa hoidetaan Candesartan Actaviksella. Seerumin kreatiniinin ja kaliumin säännöllistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Kandesartaanisileksiiliin turvallisuutta tarkkailtiin 255 korkeasta verenpaineesta kärsivällä iältään 6–<18-vuotiaalla lapsella ja nuorella 4-viikkoisessa kliinisessä tehokkuustutkimuksessa ja 1-vuotisessa avoimessa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Farmakologiselta kannalta tärkein yliannostuksen oire lienee oireinen hypotensio ja heitehuimaus. Yksittäisissä yliannostustapauksissa (jopa 672 mg kandesartaanisileksiiliä) potilas toipui ilman jälkiseuraamuksia.

### Hoito

Oireenmukainen hoito tulisi aloittaa, jos symptomaattista hypotensiota ilmaantuu. Elintoimintoja tulisi seurata. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei auta, lisätään plasman tilavuutta esim. isotonisella keittosuolaliuksella. Symptomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös käyttää, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät ole riittäviä. Kandesartaania ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09CA06

Angiotensiini II on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän tärkein vasoaktiivinen hormoni, ja sillä on merkittävä osa verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja muiden kardiovaskulaaristen

sairauksien patofysiologiassa. Sillä on myös merkitys pääte-elinten hypertrofian ja vaurioiden patogeenisissa. Angiotensiini II:n tärkeimmät fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan ja veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyypin 1 (AT<sub>1</sub>) reseptorin välityksellä.

Kandesartaanisileksiili on oraaliseen käyttöön tarkoitettu aihiolääke. Se muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruuansulatuskanavassa aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi. Kandesartaani on AT<sub>1</sub>-reseptoriselektiivinen AT II -reseptorin salpaaja, joka sitoutuu lujasti reseptoriin ja irtaantuu siitä hitaasti. Sillä ei ole agonistista vaikutusta.

Kandesartaani ei estä angiotensiinikonvertaasia (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin eikä vahvasta bradykiniiniin eikä substanssi P:n vaikutuksia. Kandesartaania ja ACE:n estäjiä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksiiliä käyttäneillä oli vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä käyttäneillä. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. Angiotensiini II (AT<sub>1</sub>)-reseptorien salpaaminen lisää annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoja ja vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävä suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

### Hypertensio

Kohonneen verenpaineen hoidossa kandesartaani aiheuttaa annoksesta riippuvan, pitkään kestävänsä valtimoverenpaineen laskun. Antihypertensiivinen vaikutus johtuu alentuneesta systeemisestä perifeerisestä vastuksesta, johon ei liity reflektorista sydämen syketiheyden nousua. Kandesartaanin ei ole todettu aiheuttavan vakavaa eikä äkillistä ensiannoksen hypotensiota eikä ns. rebound-vaikutusta esiinny kandesartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Yhden oraalisen kandesartaanisileksiiliannoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvassa hoidossa suurin osa verenpainetta laskevasta hoitovasteesta saavutetaan kaikilla annoksilla yleensä neljässä viikossa ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Annoksen nosto 16 mg:sta 32 mg:aan kerran vuorokaudessa ja siitä saatava keskimääräinen lisähyöty oli meta-analyysin mukaan pieni. Yksilöiden välisten erojen takia annoksen nosto voi vaikuttaa joihinkin

potilaisiin keskimääräistä enemmän. Kerran päivässä otettu kandesartaanisileksiitiili aikaansaa tehokkaan ja tasaisen verenpaineen laskun 24 tunnin ajaksi; annosten välillä todettavan suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Kandesartaanin ja losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta ja siedettävyyttä verrattiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 268 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta. 32 mg kandesartaanisileksiitiiliä kerran vuorokaudessa annettuna alensi verenpainetta (systolinen/diastolinen) 13,1/10,5 mmHg ja 100 mg losartaania kerran vuorokaudessa annettuna 10,0/8,7 mmHg (ero 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$  /  $p < 0,0001$ ).

Kun kandesartaanisileksiitiiliä käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaineen lasku voimistuu. Antihypertensiivinen vaikutus lisääntyy myös, kun kandesartaanisileksiitiiliä käytetään yhdessä amlodipiinin tai felodipiinin kanssa.

Lääkevalmisteet, jotka estävät reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaa, eivät laske mustaihoisten potilaiden (kuuluvat yleensä populaatioon, joilla on alhainen reniinipitoisuus) verenpainetta yhtä tehokkaasti kuin ei-mustien potilaiden. Näin on myös kandesartaanin kohdalla. Avoimeen kliiniseen tutkimukseen osallistui 5 156 potilasta, joiden diastolinen verenpaine oli koholla ja tässä tutkimuksessa mustien verenpaine aleni huomattavasti vähemmän kandesartaani-hoidon aikana verrattuna ei-mustien potilaiden verenpaineeseen (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$  /  $p < 0,0001$ ).

Kandesartaani lisää munuaisten verenkiertoa eikä sillä joko ole vaikutusta glomerulusten suodattumisnopeuteen tai se lisää sitä, jolloin munuaisten verisuonivastus ja filtraatiofraktio pienenevät. Kolme kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin II -tyypin diabetes mellitusta ja mikroalbuminuriaa sairastavia verenpainepotilaita, kandesartaanisileksiitiili vähensi virtsaan erittyvää albumiinin määrää (albumiini/kreatiniini -suhde, keskimäärin 30 %, 95 % luottamusväli: 15–42 %). Tietoa kandesartaanin vaikutuksesta diabeettisen nefropatian etenemiseen ei ole olemassa.

Kandesartaanisileksiitiilin 8–16 mg (keskimääräinen annos 12 mg) kerran päivässä vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), johon osallistui 4 937 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa vanhuspotilasta (ikä 70–89 vuotta; 21 %  $\geq$  80 vuotiaita), joiden verenpainetta oli tarkkailtu keskimäärin 3,7 vuotta. Potilaat saivat kandesartaanisileksiitiiliä tai plaseboa ja tarvittaessa potilaille lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman, merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien (kardiovaskulaarikuolleisuus, ei-fataali aivohalvaus ja ei-fataali sydäninfarkti) ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Kandesartaania saaneiden ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89, 95 % CI 0,75:sta 1,06:een,  $p = 0,19$ ).

### *Pediatriset potilaat – hypertensio*

Kandesartaanin antihypertensiivisiä vaikutuksia arvioitiin kahdessa monikeskustutkimuksena toteutetussa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa 4 viikon annostutkimuksessa hypertensiivisillä lapsilla, jotka olivat iältään 1 – < 6-vuotiaita ja 6 – < 17-vuotiaita.

Tutkimuksessa 93 iältään 1 – < 6-vuotiasta potilasta, joista 74 %:lla oli munuaissairaus, satunnaistettiin saamaan kandesartaanisileksiitilisuspensiota suun kautta annoksella 0,05, 0,20 tai 0,40 mg/kg kerran vuorokaudessa. Ensisijaisena analyysimenetelmänä käytettiin systolisen verenpaineen muutosta annoksen funktiona kuvaavan käyrän kulmakerrointa. Kaikki kolme kandesartaanisileksiitiilin annosta alensivat systolista verenpainetta lähtötilanteesta 6,0–12,0 mmHg ja diastolista verenpainetta 5,2–11,1 mmHg. Koska tutkimuksissa ei ollut lumelääkeryhmää, verenpaineeseen kohdistuva vaikutuksen suuruus jää kuitenkin epävarmaksi, minkä vuoksi hyöty-haittasapaino vakuuttava arviointi tässä ikäryhmässä on vaikeaa.

Tutkimuksessa 240 iältään 6 – < 17-vuotiaasta potilasta satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai pientä, keskiuurta tai suurta annosta kandesartaanisileksitiiliä suhteessa 1:2:2:2. Jos potilaan paino oli < 50 kg, kandesartaanisileksitiilin annokset olivat 2, 8 tai 16 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan paino oli > 50 kg, kandesartaanisileksitiilin annokset olivat 4, 16 tai 32 mg kerran vuorokaudessa. Kandesartaanin yhdistetyt annokset alensivat istuvassa asennossa mitattua systolista verenpainetta 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) ja istuvassa asennossa mitattua diastolista verenpainetta 6,6 mmHg ( $p = 0,0029$ ) lähtötilanteesta. Myös lumelääkeryhmässä todettiin lähtötilanteeseen verrattuna 3,7 mmHg:n alenema istuvassa asennossa mitatussa systolisessa verenpaineessa ( $p = 0,0074$ ) ja 1,80 mmHg:n alenema istuvassa asennossa mitatussa distolisessa verenpaineessa ( $p = 0,0992$ ). Laajasta lumevaikutuksesta huolimatta kaikkien kandesartaaniannosten (ja kaikkien yhdistettyjen annosten) teho oli merkittävästi parempi kuin lumelääkkeellä. Alle 50 kg:n painoisten lasten enimmäisvaste eli verenpaineen alenema saavutettiin 8 mg:n annoksella ja yli 50 kg:n painoisten lasten enimmäisvaste saavutettiin 16 mg:n annoksilla. Tämän jälkeen vaikutus tasaantui.

Tutkimukseen mukaan otetuista 47 % oli mustaihoisia ja 29 % oli tyttöjä; keski-ikä  $\pm$  SD oli  $12,9 \pm 2,6$  vuotta. Lapsilla, jotka olivat iältään 6 – < 17-vuotiaita, todettiin suuntaus, jonka mukaan vaikutus verenpaineeseen oli vähäisempi mustaihoisilla potilailla muihin potilaisiin verrattuna.

### Sydämen vajaatoiminta

Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) - tutkimusohjelmassa kandesartaanisileksitiilihoidon havaittiin vähentävän kuolleisuutta ja sydämen vajaatoiminnan aiheuttamaa sairaalahoidon tarvetta sekä lievittävän oireita potilaissa, joilla on vasemman kammion systolinen toimintahäiriö.

Tähän plasebokontrolloituun, kaksoissokkoutettuun tutkimusohjelmaan osallistui potilaita, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA II–IV), ja se koostui kolmesta erillisestä tutkimuksesta. CHARM-Alternative-tutkimukseen ( $n = 2\,028$ ) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli < 40 % ja jotka eivät saaneet ACE:n estäjää siedettävyysongelmien (lähinnä yskän, 72 %) takia, CHARM-Added-tutkimukseen ( $n = 2\,548$ ) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli < 40 % ja jotka saivat ACE:n estäjää, ja CHARM-Preserved-tutkimukseen ( $n = 3\,023$ ) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli > 40 %. Potilaat, joiden sydämen vajaatoiminnan hoito oli lähtötilanteessa optimaalinen, satunnaistettiin saamaan plaseboa tai kandesartaanisileksitiiliä (annos titrattiin 4 mg:sta tai 8 mg:sta kerran vuorokaudessa 32 mg:aan kerran vuorokaudessa tai suurimpaan siedettyyn annokseen; keskimääräinen annos 24 mg), ja seuranta-ajan mediaani oli 37,7 kuukautta. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen 63 % potilaista, jotka saivat edelleen kandesartaanisileksitiiliä (89 %), saivat 32 mg:n tavoiteannosta.

CHARM-Alternative-tutkimuksessa kandesartaani vähensi plaseboon verrattuna merkittävästi kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa (haitallisen tapahtuman todennäköisyyttä mittaava vaarasuhde (hazard ratio, HR) 0,77; (95 % luottamusväli 0,67–0,89;  $p < 0,001$ ). Tämä vastaa 23 % suhteellista riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 33,0 % :lla (95 % luottamusväli: 30,1–36,0) ja plasebopotilaista 40,0 % :lla (95 % luottamusväli: 37,0–43,1) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 7,0 % (95 % luottamusväli: 11,2–2,8). Tutkimuksen aikana oli hoidettava 14 potilasta, jotta vältettiin yksi kardiovaskulaaritapahtuman aiheuttama kuolema tai yksi sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sairaalahoido. Kandesartaani vähensi merkittävästi myös mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,80 (95 % luottamusväli 0,70–0,92;  $p = 0,001$ ). Kandesartaanipotilaista 36,6 % :lla (95 % luottamusväli: 33,7–39,7) ja plasebopotilaista 42,7 % :lla (95 % luottamusväli: 39,6–45,8) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 6,0 % (95 % luottamusväli: 10,3–1,8). Näiden yhdistettyjen lopputapahtumien kuolleisuus- ja sairastavuuskomponentit (kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoido) myötävaikuttivat kumpikin kandesartaanin suotuisiin vaikutuksiin. Kandesartaanisileksitiilihoido paransi potilaiden NYHA-luokkaa ( $p = 0,008$ ).

CHARM-Added-tutkimuksessa kandesartaani vähensi plaseboon verrattuna merkitsevästi kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,85 (95 % luottamusväli 0,75–0,96;  $p < 0,011$ ). Tämä vastaa 15 % suhteellista riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 37,9 %:lla (95 % luottamusväli: 35,2–40,6) ja plasebopotilaista 42,3 %:lla (95 % luottamusväli: 39,6–45,1) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 4,4 % (95 % luottamusväli: 8,2–0,6). Tutkimuksen aikana oli hoidettava 23 potilasta, jotta vältettiin yksi kardiovaskulaaritapahtuman aiheuttama kuolema tai yksi sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sairaalahoito. Kandesartaani vähensi merkitsevästi myös mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,87 (95 % luottamusväli 0,78–0,98;  $p = 0,021$ ). Kandesartaanipotilaista 42,2 %:lla (95 % luottamusväli: 39,5–45,0) ja plasebopotilaista 46,1 %:lla (95 % luottamusväli: 43,4–48,9) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 3,9 % (95 % luottamusväli: 7,8–0,1). Näiden yhdistettyjen lopputapahtumien kuolleisuus- ja sairastavuuskomponentit myötävaikuttivat kumpikin kandesartaanin suotuisiin vaikutuksiin. Kandesartaanisileksitiilihoito paransi potilaiden NYHA-luokkaa ( $p = 0,020$ ).

CHARM-Preserved-tutkimuksessa ei saavutettu tilastollisesti merkitsevää vähenemistä kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistetyn lopputapahtuman suhteen; vaarasuhde 0,89 (95 % luottamusväli 0,77–1,03;  $p = 0,118$ ).

Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus ei ollut tilastollisesti merkitsevä, kun sitä tutkittiin erikseen kaikissa kolmessa CHARM-tutkimuksessa. Mistä tahansa syystä johtuvaa kuolleisuutta tutkittiin kuitenkin myös yhdistetyissä populaatioissa, CHARM-Alternative- ja CHARM-Added-tutkimuksissa; vaarasuhde 0,88 (95 % luottamusväli 0,79–0,98;  $p = 0,018$ ) sekä kaikissa kolmessa tutkimuksessa; vaarasuhde 0,91 (95 % luottamusväli 0,83–1,00;  $p = 0,055$ ).

Kandesartaanin suotuisat vaikutukset kardiovaskulaarikuolleisuuteen ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttamaan sairaalahoitoon olivat yhdenmukaisia iästä, sukupuolesta ja muista samanaikaisista lääkityksistä riippumatta. Kandesartaani oli tehokas myös potilaissa, jotka käyttivät samanaikaisesti sekä beetasalpaajia että ACE:n estäjiä, ja hyöty saavutettiin riippumatta siitä, käyttivätkö potilaat ACE:n estäjiä hoitosuosituksen mukaisina tavoiteannoksina tai eivät.

Potilaissa, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja heikentynyt vasemman kammion systolinen toiminta (vasemman kammion ejektiofraktio  $< 40$  %), kandesartaani pienentää systeemistä verisuonivastusta ja keuhkokapillaarien kiilapainetta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta ja angiotensiini II -pitoisuutta sekä pienentää aldosteronipitoisuutta.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Oraalisen annon jälkeen kandesartaanisileksiili muuttuu aktiiviseksi lääkeaineeksi kandesartaaniksi. Kandesartaanin oraaliliuoksen absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 %. Tablettimuodon suhteellinen hyötyosuus verrattuna samanlaiseen oraaliliuokseen on noin 34 %, jossa on hyvin vähän vaihtelua. Tabletin absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan siten 14 %. Keskimääräinen kandesartaanin huippupitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3–4 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Terapeuttisella annosvälillä kandesartaanin pitoisuudet seerumissa nousevat lineaarisesti annosta nostettaessa. Kandesartaanin farmakokineetiikassa ei ole havaittu eroja sukupuolten välillä. Ruoka ei vaikuta merkittävästi kandesartaanin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC-arvoihin).

Kandesartaani sitoutuu lähes kokonaan plasman proteiineihin (yli 99 %). Kandesartaanin näennäinen jakautumistilavuus on noin 0,1 litraa/kg.

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja sapen kautta ja vain pieni määrä eliminoituu maksan metaboliassa (CYP2C9). Käytettävissä olevien interaktiotutkimusten mukaan kandesartaani ei vaikuta CYP2C9- eikä CYP3A4-isoentsyymeihin. Yhteisvaikutuksia ei odoteta *in vitro* -tietojen perusteella tapahtuvan *in vivo* niiden lääkkeiden kanssa, joiden metabolia on riippuvainen sytokromi P450 -isoentsyymeistä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 9 tuntia. Kertymistä ei tapahdu lääkettä toistuvasti otettaessa.

Kandesartaanin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 0,37 ml/min/kg ja munuaispuhdistuma noin 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani poistuu munuaisten kautta glomerulussuodatuksessa sekä aktiivisessa tubulaarisessa erityksessä. Suun kautta annetusta radioaktiivisesta <sup>14</sup>C-kandesartaanisileksitiiliannoksesta noin 26 % erittyy virtsaan kandesartaanina ja 7 % inaktiivisena metaboliittina ja noin 56 % erittyy ulosteisiin kandesartaanina ja 10 % inaktiivisena metaboliittina.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Vanhuksilla (yli 65-vuotiaat) kandesartaanin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot ovat noin 50 % ja 80 % suuremmat kuin nuorissa. Kuitenkin verenpainevaste ja haittavaikutusten esiintyminen yhden Candesartan Actavis -annoksen jälkeen ovat yhtä suuret molemmissa ryhmissä (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta,  $C_{max}$ -arvot nousivat noin 50 % ja AUC-arvot 70 % lääkettä toistuvasti annettaessa, mutta puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) ei muuttunut verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista mitatut  $C_{max}$ -arvot suurensivat noin 50 % ja AUC-arvot 110 %. Kandesartaanin terminaalinen  $t_{1/2}$  oli lähes kaksinkertainen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kandesartaania saavista hemodialyysipotilaista mitattu AUC oli samanlainen kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista mitattu.

Kahdessa tutkimuksessa, joihin kumpaankin osallistui lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, kandesartaanin keskimääräiset AUC-arvot suurensivat toisessa tutkimuksessa noin 20 % ja toisessa noin 80 % (ks. kohta 4.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta.

### Pediatriset potilaat

Kandesartaanin farmakokineettisiä vaikutuksia arvioitiin kahdessa farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa hypertensiivisillä lapsilla, jotka olivat iältään 1 – < 6-vuotiaita ja 6 – < 17-vuotiaita.

Iältään 1 – < 6-vuotiaiden ryhmässä 10 lasta, jotka painoivat 10 kg – < 25 kg, sai 0,2 mg/kg:n suuruisen kerta-annoksen oraalisuspensiota. Korrelaatiota  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen ja iän tai painon välillä ei havaittu. Puhdistumasta ei ole kerätty tietoja ja siksi ei tiedetä, onko puhdistuman ja painon/iän välillä korrelaatiota tässä potilasryhmässä.

Iältään 6 – < 17-vuotiaiden ryhmässä 22 lasta sai kerta-annoksena 16 mg:n tablettin. Korrelaatiota ei havaittu  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen ja iän välillä. Paino näyttää kuitenkin merkitsevästi korreloivan  $C_{max}$ - ( $p = 0,012$ ) ja AUC-arvon ( $p = 0,011$ ) kanssa. Puhdistumasta ei ole kerätty tietoja ja siksi ei tiedetä, onko puhdistuman ja painon/iän välillä korrelaatiota tässä potilasryhmässä.

Kun annettiin samansuuruinen annos, yli 6-vuotiaiden lasten altistus oli samankaltainen kuin aikuisilla.

Kandesartaanisileksitiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 1-vuotiailla lapsipotilailla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kliinisesti käytetyillä annoksilla ei havaittu epänormaalia systeemistä eikä kohde-elimen toksisuutta. Prekliinisissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla suuret annokset kandesartaania vaikuttivat munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten interstitiaalinfriitti, tubulaarinen laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonneet plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet) voivat olla seurausta verenpaineen alentumisen vuoksi muuttuneesta munuaisten läpivirtauksesta. Kandesartaani indusoi lisäksi jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa. Näiden muutosten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista. Käytettäessä kandesartaania terapeuttisina annoksina ihmisille, munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Sikiötoksisia vaikutuksia on tavattu raskauden myöhäisemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.6.).

*In vitro*- ja *in vivo* -mutageenisuustesteissä kliinistä käyttöä vastaavassa tilanteessa kandesartaani ei osoittautunut mutageeniseksi eikä klastogeeniseksi.

Karsinogeenisuudesta ei ole todisteita.

Normotensiivisille vastasyntyneille ja nuorille rotille tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa kandesartaani aiheutti kehon ja sydämen painon laskua. Kuten aikuisilla eläimillä näiden vaikutusten katsotaan olevan tulosta kandesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Matalimmalla annoksella, joka oli 10 mg/kg, kandesartaanialtistus oli 12–78-kertainen verrattuna 1–<6-vuotiailla lapsilla todettuihin pitoisuuksiin, kun he saivat kandesartaanisileksiiliä 0,2 mg/kg ja 7–54-kertainen verrattuna 6–<17-vuotiaisiin lapsiin, jotka saivat kandesartaania 16 mg. Koska näissä tutkimuksissa ei määritetty ei-havaittavan vaikutuksen tasoa, sydämen painoon kohdistuvien vaikutuksen turvallisuusmarginaali ja löydöksen kliininen merkitys ovat tuntemattomia.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmällä on tärkeä rooli sikiön munuaisten kehityksessä. Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estymisen on osoitettu johtavan normaalista poikkeavaan munuaisten kehitykseen hyvin nuorilla hiirillä. Suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden anto voi muuttaa munuaisten normaalia kehitystä. Siksi alle 1-vuotiaille lapsille ei saa antaa kandesartaania (ks. kohta 4.3).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
hydroksipropyyliselluloosa  
kroskarmelloosinatrium  
magnesiumstearaatti  
trietyylisitraatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.



## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus.  
7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76 -78  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

4 mg: 28405  
8 mg: 28406  
16 mg: 28407  
32 mg: 28408

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.11.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.4.2018