

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candesartan Orion 4 mg tabletit
Candesartan Orion 8 mg tabletit
Candesartan Orion 16 mg tabletit
Candesartan Orion 32 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Candesartan Orion 4 mg tabletti sisältää 4 mg kandesartaanisileksiiliä.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 86,21 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Candesartan Orion 8 mg tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksiiliä.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 105,85 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Candesartan Orion 16 mg tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksiiliä.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 74,155 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Candesartan Orion 32 mg tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksiiliä.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 148,31 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Candesartan Orion 4 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä (läpimitta 7,1 mm), kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja vastakkainen puoli on sileä. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Candesartan Orion 8 mg: Pinkinvärinen tai punertavan ruskea valkomosaiikkikuviainen, pyöreä (läpimitta 8 mm), kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja vastakkainen puoli on sileä. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Candesartan Orion 16 mg: Vaalean pinkinvärinen tai vaaleanpunainen, pyöreä (läpimitta 7,1 mm), kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja vastakkainen puoli on sileä. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Candesartan Orion 32 mg: Vaalean pinkinvärinen tai vaalean punainen, pyöreä (läpimitta 9,5 mm), kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Candesartan Orion -lääkevalmiste on tarkoitettu:

- Aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon
- Aikuisten sydämen vajaatoiminnan ja vasemman kammion heikentyneen systolisen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktio < 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).

- Hypertension hoito lapsilla ja nuorilla (6 vuotta – alle 18 vuotta).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Suosittelava Candesartan Orion -tablettien aloitus- ja tavanomainen ylläpitoannos on 8 mg kerran vuorokaudessa. Suurin osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta saavutetaan 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 Orion -tabletteja 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 Candesartan Orion -annoksiin.

Läkkäät potilaat

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 Orion -tablettien 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 Orion -annoksia ja muuta lääkitystä (ks. kohta 5.1).

Pediatriiset potilaat

Lapset ja nuoret (6 vuotta – alle 18 vuotta):

Suosittelu aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa.

- Potilaat, joiden paino on < 50 kg: Jos verenpainetta ei saada riittävästi laskettua, annosta voidaan nostaa maksimiannokseen 8 mg kerran vuorokaudessa.
- Potilaat, joiden paino on ≥ 50 kg: Jos verenpainetta ei saada riittävästi laskettua, annosta voidaan nostaa annokseen 8 mg kerran vuorokaudessa, ja tarvittaessa annokseen 16 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Yli 32 mg:n annoksia ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

Suurin osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta saavutetaan neljän viikon kuluessa.

Jos lapsella saattaa olla pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus (esim. diureettihoidon takia, ja etenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä), Candesartan Orion -hoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa ja harkittava pienempää aloitusannosta kuin yllä kuvattu tavanomainen aloitusannos (ks. kohta 4.4).

Candesartan Orion -valmistetta ei ole tutkittu lapsilla, joilla glomerulusten suodatusnopeus on alle 30 ml/min/1,73m² (ks. kohta 4.4).

Mustaihoiset pediatriiset potilaat:

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

Lapset (alle 1 vuoden ikäiset – alle 6-vuotiaat):

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

Sydämen vajaatoiminta

Suosittelava Candesartan Orion -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 Orion -valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintahoitojen kanssa, mukaan lukien ACE:n estäjät, beetasalpaajat, diureetit ja digitalis tai näiden lääkevalmisteiden yhdistelmät. Candesartan Orion -valmistetta voidaan 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 Orion -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.

Pediatriiset potilaat

Candesartan Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten sydämen vajaatoiminnan hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Candesartan Orion otetaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys kandesartaanisileksitiilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi.
- Alle 1 vuoden ikäiset lapset (ks. kohta 5.3).

Candesartan Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta

Kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävien lääkeaineiden kohdalla, munuaistoiminnan muutoksia voi olla odotettavissa kandesartaanihoitoa saavilla potilailla. Kun Candesartan Orion -tabletteja annetaan hypertensiopotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta. Kokemuksia kandesartaanin käytöstä hyvin vakavaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma $<15 \text{ ml/min}$) on vain vähän. Näiden potilaiden Candesartan Orion -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 Orion -annosta säädetään, on suositeltavaa seurata seerumin kreatiniinin ja kaliumin pitoisuutta. Sydämen vajaatoimintaa koskeviin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli $>265 \mu\text{mol/l}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

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 kaksoisestoa 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 estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Samanaikainen ACE:n estäjähoito sydämen vajaatoiminnassa

Haittavaikutusten, erityisesti hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), riski saattaa kasvaa kun Candesartan Orion -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 estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hemodialyysi

Dialyysin aikana verenpaine voi olla erityisen herkkä AT_1 -reseptorisalpaukselle pienentyneen plasmavolyymien ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaation seurauksena. Tämän takia hemodialyysipotilaiden Candesartan Orion -annos on säädettävä huolellisesti verenpainetta koko ajan seuraten.

Munuaisvaltimon ahtauma

Lääkeaineet, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään, mukaan lukien angiotensiini II -reseptorin salpaajat, voivat lisätä veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on molemminpuolinen tai ainoan munuaisten munuaisvaltimon ahtauma.

Munuaisen siirto

Kandesartaanivalmisteen käytöstä potilaille, joille on hiljattain tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

Hypotensio

Candesartan Orion -hoidon aikana voi esiintyä hypotensiota potilailla, 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 kirurgiset toimenpiteet

Hypotensiota voi reniini-angiotensiinijärjestelmän salpauksen vuoksi esiintyä anestesian ja kirurgisen toimenpiteen aikana potilailla, joita on hoidettu angiotensiini II –reseptorin salpaajilla. Hyvin harvoin hypotensio voi olla niin vaikea, että tarvitaan laskimonsisäistä nesteytystä ja/tai vasopressoreita.

Aortta- ja mitraaliläpän stenoosi, (obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia)

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä, erityistä varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden suhteen, joilla on hemodynaamisesti merkittävä aortta- tai mitraaliläpän stenoosi tai hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Verenpainelääkkeet, jotka vaikuttavat estämällä reniini-angiotensiinijärjestelmää, eivät yleensä tehoa potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi. Siksi Candesartan Orion -valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

Hyperkalemia

Candesartan Orion -tablettien 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 Orion -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 kandesartaanivalmisteen yhdistelmää ei suositella, ja sitä tulee harkita ainoastaan huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

Yleistä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden (myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien) käytön yhteydessä on esiintynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa ja harvoin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa potilailla, joiden verisuonitonos ja munuaisten toiminta on tämän järjestelmän aktiivisuudesta erityisen riippuvainen (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaissairaus, kuten munuaisvaltimon ahtauma). Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydäntautia tai ateroskleroottista 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 Orion sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Pediatriset potilaat

Käyttö pediatrisille potilaille (myös munuaisten vajaatoimintaa sairastavat)

Candesartan Orion -valmistetta ei ole tutkittu lapsilla, joilla glomerulusten suodatusnopeus on alle 30 ml/min/1,73m² (ks. kohta 4.2).

Jos lapsella saattaa olla pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus (esim. diureettihoidon takia, ja etenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä), Candesartan Orion -hoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa ja harkittava pienempää aloitusannosta (ks. kohta 4.2).

Raskauden mahdollisuus on arvioitava säännöllisesti sen jälkeen, kun nuorella alkavat kuukautiset. Potilasta informoidaan asianmukaisesti ja/tai ryhdytään tarvittaviin toimenpiteisiin raskaudenaikaisen altistumisen estämiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdisteitä on käytetty kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa: hydroklooritiatsidi, varfariini, digoksiini, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (esim. etinyyliestradioli/levonorgestreeeli), glibenklamidi, nifedipiini ja enalapriili. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Candesartan Orion -valmisteen samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien tai suolan korvikkeiden tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuuksia (esim. hepariininatrium), voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista. Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

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 potilaille, joilla on jo ennestään munuaisten toimintahäiriö. Yhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäiden potilaiden hoitoon. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä, ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkityksen aloituksen yhteydessä sekä määrävälein sen jälkeen.

Litiumin ja angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien tai hydroklooritiatsidin samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Samankaltaisia vaikutuksia on raportoitu myös angiotensiini II -reseptorin salpaajilla. Candesartaanin ja hydroklooritiatsidin käyttöä litiumin kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin.

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

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään 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 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 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.

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 ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Candesartan Orion -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Candesartan Orion -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 huomioitava, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä joskus Candesartan Orion -hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Hypertension hoito

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

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

Haittavaikutusluettelo

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

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Hengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hyperkalemia, hyponatremia
Hermosto	Yleinen	Huimaus/heitehuimaus, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
	Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, epänormaali maksan toiminta 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 kandesartaanivalmisteella ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia tavanomaisten laboratoriomääritysten tuloksiin. Hemoglobiiniarvojen lievää laskua on esiintynyt aivan kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjien käytön yhteydessä. Candesartan Orion -valmistetta saavien potilaiden laboratorioarvojen rutiiniseuranta ei yleensä ole tarpeen. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kuitenkin suositeltavaa seurata säännöllisesti seerumin kaliumin ja kreatiniinin pitoisuuksia.

Pediatriset potilaat

Kandesartaanisileksitiilin turvallisuutta on tutkittu 255 hypertensiivisellä lapsella ja nuorella (ikä 6 vuotta – alle 18 vuotta) neljän viikon pituisessa tehoa mittaavassa kliinisessä tutkimuksessa sekä vuoden pituisessa avoimessa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Lähes kaikissa elinluokissa lapsilla esiintyvien haittatapahtumien esiintymistiheys oli tasoa yleinen/melko harvinainen. Haittatapahtumien luonne ja vaikeusaste ovat samaa luokkaa kuin aikuisilla (ks. edellä oleva taulukko), mutta kaikkien haittatapahtumien esiintymistiheys on suurempi lapsilla ja nuorilla, etenkin:

- Päänsärky, heitehuimaus ja ylähengitystieinfektio ovat hyvin yleisiä ($\geq 1/10$) lapsilla ja yleisiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) aikuisilla.
- Yskä on hyvin yleinen ($> 1/10$) 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 epänormaali maksan toiminta ovat melko harvinaisia ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) lapsilla ja hyvin harvinaisia ($< 1/10\ 000$) aikuisilla.
- Sinusarytmia, nasofaryngiitti, kuume ovat yleisiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja suunielukipu hyvin yleinen ($\geq 1/10$) lapsilla, mutta mitään näistä ei ole raportoitu aikuisilla. Haitat ovat kuitenkin ohimeneviä, ja ne ovat yleisiä lastentauteja.

Kandesartaanisileksitiilin yleinen turvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisilla todetusta turvallisuusprofiilista.

Sydämen vajaatoiminnan hoito

Kandesartaanivalmisteen haittavaikutusprofiili sydämen vajaatoimintapotilailla vastasi lääkeaineen farmakologisia ominaisuuksia ja potilaiden terveydentilaa. Kliinisessä tutkimusprojektissa (CHARM), jossa kandesartaanivalmisteen enintään 32 mg:n annoksia (n = 3 803) verrattiin plaseboon (n = 3 796), 21,0 % kandesartaanisileksitiiliä 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-angiotensini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, etenkin ACE:n estäjää ja/tai spironolaktonia. Alla olevassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen Hyvin harvinainen	Hyperkalemia Hyponatremia
Hermosto	Hyvin harvinainen	Huimaus/heitehuimaus, päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
	Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, epänormaali maksan toiminta 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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Farmakologiselta kannalta tärkein yliannostuksen oire on oireinen hypotensio ja huimaus. Yksittäisissä yliannostustapauksissa (jopa 672 mg kandesartaanisileksitiliä) potilas toipui ilman jälkiseuraamuksia.

Hoito

Oireenmukainen hoito tulisi aloittaa, jos oireista hypotensiota ilmaantuu. Elintoimintoja on seurattava. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei auta, lisätään plasman tilavuutta esim. isotonisella keittosuolaliuoksella. Sympatomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös antaa, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät ole riittäviä.

Kandesartaania ei voi poistaa elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Angiotensiini II on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän tärkein vasoaktiivinen hormoni, ja sillä on osuus verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja muiden kardiovaskulaaristen sairauksien patofysiologiassa. Sillä on myös rooli elinten hypertrofian ja pääte-elinten vaurioiden patogeneesissa. Angiotensiini II:n tärkeimmät fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan ja veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyypin 1 (AT₁)-reseptorin välityksellä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kandesartaanisileksitili on oraaliseen käyttöön tarkoitettu aihiolääke. Se muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruoansulatuskanavassa aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi. Kandesartaani on AT₁-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 vahvista bradykiniinin eikä substanssi P:n vaikutuksia. Kandesartaania ja ACE:n estäjiä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksitiliä 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 (AT₁)-reseptorien salpaaminen lisää annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoja ja vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Hypertensio

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

Yhden oraalisen kandesartaanisileksitiiliannoksen 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 kandesartaanisileksitiili aikaansaa tehokkaan ja tasaisen verenpaineen laskun 24 tunnin ajaksi ja annosten välillä todettavan suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Kandesartaanin ja losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta ja siedettävyttä verrattiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 268 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautia sairastavaa potilasta. 32 mg kandesartaanisileksitiiliä 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 kandesartaanisileksitiiliä käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaineen lasku voimistuu. Antihypertensiivinen vaikutus lisääntyy myös, kun kandesartaanisileksitiiliä 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 kandesartaanin 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 suodattamisnopeuteen tai se lisää sitä, jolloin munuaisten verisuonivastus ja filtraatiofraktio pienenevät. Kolme kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin II-tyyppin diabetes mellitusta ja mikroalbuminuriaa sairastavia verenpainepotilaita, kandesartaanisileksitiili vähensi virtsaan erittyvää albumiinin määrää (albumiini/kreatiniinisuhde, keskimäärin 30 %, 95 %:n luottamusväli: 15–42 %). Tietoa kandesartaanin vaikutuksesta diabeettisen nefropatian etenemiseen ei ole olemassa.

Kandesartaanisileksitiilin 8–16 mg (keskimääräinen annos 12 mg) kerran päivässä vaikutuksia kardiovaskulaarisairastavuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly), johon osallistui 4 937 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautia sairastavaa vanhuspotilasta (ikä 70–89 vuotta; 21 % \geq 80 vuotta), joiden verenpainetta oli tarkkailtu keskimäärin 3,7 vuotta. Potilaat saivat kandesartaanisileksitiiliä 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 merkitsevä. 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 antihypertensiivistä vaikutusta arvioitiin hypertensiivisillä lapsilla (ikäryhmät 1 – < 6 vuotta ja 6 – < 17 vuotta) kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, joissa hoitojakso oli 4 viikkoa.

1 – < 6-vuotiaiden lasten ryhmässä 93 potilasta, joista 74 %:lla oli munuaissairaus, satunnaistettiin saamaan kandesartaanisileksitiilisuspensiota suun kautta 0,05, 0,20 tai 0,40 mg/kg kerran vuorokaudessa. Ensisijainen analyysimenetelmä oli mitata systolisessa verenpaineessa tapahtuvan

muutoksen kaltevuus annoksen jälkeen. Systolinen verenpaine laski 6,0–12,0 mmHg ja diastolinen verenpaine 5,2–11,1 mmHg lähtötasosta kaikissa annosryhmissä. Koska lumelääkeryhmää ei ollut, verenpaineeseen kohdistuvan vaikutuksen todellinen merkitys jää epäselväksi, mikä vaikeuttaa riski/hyötysuhteen lopullista arviointia tässä ikäryhmässä.

6 – < 17-vuotiaiden lasten ryhmässä 240 potilasta satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai pieniä, keskisuuria tai suuria annoksia kandesartaanisileksitiiliä suhteessa 1: 2: 2: 2. Lapsille, joiden paino oli < 50 kg, kandesartaanisileksitiilin annokset olivat 2, 8 tai 16 mg kerran vuorokaudessa. Lapsille, joiden paino oli > 50 kg, kandesartaanisileksitiilin annokset olivat 4, 16 tai 32 mg kerran vuorokaudessa. Yhdistetyissä tuloksissa kandesartaani laski istuma-asennossa mitattua systolista verenpainetta (SSBP) 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) ja istuma-asennossa mitattua diastolista verenpainetta (SDBP) 6,6 mmHg ($P = 0,0029$) lähtötilanteeseen verrattuna. Myös lumelääkeryhmässä SSBP laski 3,7 mmHg ($p = 0,0074$) ja SDBP 1,80 mmHg ($p = 0,0992$) lähtötilanteeseen verrattuna. Suuresta lumevaikutuksesta huolimatta kaikki yksittäiset kandesartaaniannokset (sekä yhdistetyt tulokset) olivat merkitsevästi parempia kuin lumelääkeryhmässä. Maksimaalinen vaste verenpaineeseen alle 50 kg ja yli 50 kg painavilla lapsilla saavutettiin 8 mg:n ja 16 mg:n annoksilla, ja teho ei lisääntynyt tätä suuremmilla annoksilla.

Mukana olleista potilaista 47 % oli mustaihoisia ja 29 % tyttöjä; keski-ikä oli 12,9 vuotta (+/- SD 2,6). 6 – < 17-vuotiaiden lasten ryhmässä vaikutus verenpaineeseen oli yleensä heikompi mustaihoisilla kuin ei-mustaihoisilla potilailla.

Sydämen vajaatoiminta

Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-tutkimuksessa kandesartaanisileksitiilihoidon havaittiin vähentävän kuolleisuutta ja sydämen vajaatoiminnan aiheuttamaa sairaalahoidon tarvetta sekä lievittävän oireita potilailla, 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 $\leq 40\%$ 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 $\leq 40\%$ 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 merkitsevästi kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa (haitallisen tapahtuman todennäköisyyttä mittaava vaarasuhde (hazard ratio, HR) 0,77; (95 %:n luottamusväli 0,67–0,89; $p < 0,001$). Tämä vastaa 23 % suhteellista riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 33,0 %:lla (95 %:n luottamusväli: 30,1–36,0) ja plasebopotilaista 40,0 %:lla (95 %:n luottamusväli 37,0–43,1) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 7,0 % (95 %:n luottamusväli 11,2–2,8). Tutkimuksen aikana oli hoidettava 14 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 0,80 (95 %:n luottamusväli 0,70–0,92; $p = 0,001$). Kandesartaanipotilaista 36,6 %:lla (95 %:n luottamusväli: 33,7–39,7) ja plasebopotilaista 42,7 %:lla (95 %:n luottamusväli 39,6–45,8) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 6,0 % (95 %:n luottamusväli 10,3–1,8). Näiden yhdistettyjen lopputapahtumien kuolleisuus- ja

sairastavuuskomponentit (kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito) myötävaikuttivat kumpikin kandesartaanin suotuisiin vaikutuksiin. Kandesartaanisileksitiilihoito 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 %:n luottamusväli 0,75–0,96; p = 0,011). Tämä vastaa 15 % suhteellista riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 37,9 %:lla (95 %:n luottamusväli: 35,2–40,6) ja plasebopotilaista 42,3 %:lla (95 %:n luottamusväli 39,6–45,1) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 4,4 % (95 %:n 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 %:n luottamusväli 0,78–0,98; p = 0,021). Kandesartaanipotilaista 42,2 %:lla (95 %:n luottamusväli: 39,5–45,0) ja plasebopotilaista 46,1 %:lla (95 %:n luottamusväli 43,4–48,9) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 3,9 % (95 %:n 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 %:n 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 %:n luottamusväli 0,79–0,98; p = 0,018) sekä kaikissa kolmessa tutkimuksessa; vaarasuhde 0,91 (95 %:n luottamusväli 0,83–1,00; p = 0,055).

Kandesartaanin suotuisat vaikutukset olivat yhdenmukaisia iästä, sukupuolesta ja muista samanaikaisista lääkityksistä riippumatta. Kandesartaani oli tehokas myös potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti sekä beetasalpaajia että ACE:n estäjiä, ja hyöty saavutettiin riippumatta siitä, käyttivätkö potilaat ACE:n estäjiä hoitosuosituksen mukaisina tavoiteannoksina vai eivät.

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoisesta

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 merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiiin 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 salpaajiin, 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 tyyppi 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta otetun annoksen jälkeen kandesartaanisileksitiili muuttuu aktiiviseksi kandesartaaniksi. Kandesartaanin oraaliuoksen absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 %. Tablettimuodon suhteellinen hyötyosuus verrattuna samanlaiseen oraaliuokseen on noin 34 %, jossa on hyvin vähän vaihtelua. Tabletin absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan siten 14 %. Keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa (C_{\max}) saavutetaan 3–4 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Terapeuttisella annosalueella kandesartaanin pitoisuudet seerumissa nousevat lineaarisesti annosta nostettaessa. Kandesartaanin farmakokinetiikassa ei ole havaittu eroja sukupuolten välillä. Ruoan nauttiminen ei vaikuta merkittävästi kandesartaanin AUC-arvoihin.

Kandesartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (yli 99 %). Kandesartaanin näennäinen jakautumistilavuus on 0,1 l/kg.

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja sapen kautta ja vain pieni määrä eliminoituu maksametabolian kautta (CYP2C9). Käytettävissä olevien yhteisvaikutustutkimusten mukaan kandesartaanilla ei ole vaikutusta CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymeihin. *In vitro* -tutkimusten perusteella yhteisvaikutuksia sellaisten valmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat sytokromi P450 -isoentsyymien CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 välityksellä ei ole odotettavissa *in vivo*. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 9 tuntia. Kertymistä ei tapahdu toistuvassa annostelussa.

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiailla) kandesartaanin C_{\max} -arvo on noin 50 % ja AUC-arvo noin 80 % suurempi kuin nuorilla potilailla. Verenpainetta alentava vaste ja haittavaikutusten esiintyminen ovat kuitenkin yhden Candesartan Orion -annoksen jälkeen samanlaisia nuorilla ja iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, kandesartaanin C_{\max} nousi toistuvan annostelun aikana noin 50 % ja AUC 70 %. Sen sijaan puoliintumisaika ($t_{1/2}$) ei muuttunut verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa

sairastavilla potilailla vastaavat muutokset olivat noin 50 % ja 110 %. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) lähes kaksinkertaistui potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kandesartaania saavista hemodialyysipotilaista mitattu AUC oli samanlainen kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista mitattu.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa molemmissa oli mukana lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, kandesartaanin keskimääräinen AUC-arvo suureni noin 20 % toisessa tutkimuksessa ja 80 % toisessa tutkimuksessa (ks. kohta 4.2). Kokemusta käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole.

Pediatriset potilaat

Kandesartaanin farmakokineettisiä ominaisuuksia kerta-annoksen jälkeen selvitettiin kahdessa tutkimuksessa, jossa oli mukana hypertensiivisiä lapsipotilaita (ikäryhmät 1 – < 6 vuotta ja 6 – < 17 vuotta).

1 – < 6-vuotiaiden lasten ryhmässä 10 lasta (paino 10 – < 25 kg) sai kerta-annoksena 0,2 mg/kg oraalisuspensiota. Iän ja painon korrelaatiota C_{max} - ja AUC-arvojen välillä ei todettu. Koska puhdistumatietoja ei ole kerätty, puhdistuman ja painon/iän välistä korrelaatiota tässä ikäryhmässä ei tunneta.

6 – < 17-vuotiaiden lasten ryhmässä 22 lapselle annettiin 16 mg:n tabletti kerta-annoksena. Iän korrelaatiota C_{max} - ja AUC-arvojen välillä ei todettu. Paino näyttää kuitenkin korreloivan merkittävästi C_{max} -arvon ($p=0,012$) ja AUC-arvon ($p=0,011$) kanssa. Koska puhdistumatietoja ei ole kerätty puhdistuman ja painon/iän välistä korrelaatiota tässä ikäryhmässä ei tunneta.

Yli 6-vuotiaiden lasten altistus oli samanlainen kuin vastaavaa annosta saaneilla aikuisilla.

Kandesartaanisileksitiilin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu alle yhden vuoden ikäisillä lapsilla.

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 interstitiaalinen nefriitti, tubulaarinen laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonneet plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet) voivat olla seurausta verenpaineen alentumisen vuoksi muuttuneesta munuaisten läpivirtauksesta. Kandesartaani indusoi lisäksi jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa. Kaikkien näiden muutosten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista. Käytettäessä kandesartaania terapeuttisina annoksina ihmisille munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiaa ei näytä olevan merkitystä.

Normotensiivisillä vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa kandesartaani aiheutti elopainon ja sydämen painon laskua. Kuten täysikasvuisillakin eläimillä, näiden vaikutusten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista. Pienimmällä annoksella (10 mg/kg) kandesartaanialtistus oli 12–78 kertaa suurempi kuin 1 – <6-vuotiailla lapsilla todetut pitoisuudet, kun heille annettiin kandesartaanisileksitiiliä 0,2 mg/kg, ja 7–54 kertaa suurempi kuin 6 – <17-vuotiailla lapsilla todetut pitoisuudet, kun heille annettiin kandesartaanisileksitiiliä 16 mg. Koska näissä tutkimuksissa ei määritetty NOAEL-pitoisuutta (no observed effect level), sydämen painoon kohdistuvien vaikutusten turvallisuusmarginaalia ja löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Sikiötoksisuutta on havaittu tiineyden loppuvaiheessa (ks. kohta 4.6).

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

Karsinogeenisuudesta ei ole todisteita.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on tärkeässä osassa munuaisten kehityksen vaiheissa *in utero*. Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksen on todettu aiheuttavan epänormaalia munuaisten kehittymistä hyvin nuorilla hiirillä. Suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden anto voi vaikuttaa munuaisten normaaliin kehittymiseen. Tämän vuoksi alle 1 vuoden ikäisille lapsille ei saa antaa Candesartan Orion -valmistetta (ks. kohta 4.3).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Hypromelloosi 2910 (E464)
Kalsiumstearaatti
Hydroksipropyylise lluloosa (E463)
Dinatriumedetaatti
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Candesartan Orion 8 mg, 16 mg ja 32 mg -tableteissa lisäksi:
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

4 mg ja 8 mg tabletit: Säilytä alle 30 °C.
16 mg ja 32 mg tabletit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/OPA-Al-PVC-läpipainopakkaus tai läpinäkyvä PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaus

Candesartan Orion -tabletteja on saatavana 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ja 100 tabletin pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28857 (4 mg), 28858 (8 mg), 28859 (16 mg), 28860 (32 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3. marraskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. kesäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.4.2018