

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 valkosaiikkikuvioinen, 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.

Iäkkäät 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).

Pediatriset potilaat

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

Suositteltu 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/1,73 m² (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 vajaatoimintahoidojen 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 antagonistia 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 intra-vaskulaarinen 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 kandesartaanisileksiitilille 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 munuaisen 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.

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin antagonisteilla, mukaan lukien kandesartaani (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, kandesartaanin käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Yleistä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden (myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien) käytön yhteydessä on esiintynyt akuuttia hypotensiota, atsotemiaa, oliguriaa ja harvoin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa potilailla, joiden verisuonitonous ja munuaisten toiminta ovat tämän järjestelmän aktiivisuudesta erityisen riippuvaisia (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.

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/1,73 m² (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).

Apuaineet

Candesartan Orion sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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/levonorgestreeli), 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 potilailla, 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. Kandesartaanin 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, asetyylisalisyylihappo (> 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).

Pediatriiset 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 -valmisteiden käytöstä imetyksen aikana, Candesartan Orion -valmisteiden 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 koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia kandesartaanin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn 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 kandesartaanisileksitiilillä (3,1 %) ja plasebolla (3,2 %).

Kliinisistä hypertensiotutkimuksista tehdyssä tulosyhteenvedossa haittareaktiot määritettiin kandesartaanisileksitiilin 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 ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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, suoliston angioedeema
	Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, epänormaali maksan toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	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 yleisimmin 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.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalemia
	Hyvin harvinainen	Hyponatremia
Hermosto	Hyvin harvinainen	Huimaus/heitehuimaus, päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi, suoliston angioedeema
	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	Yleinen	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 seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 kandesartaanisileksitiiliä) 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: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, 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 patogeenisissa. 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

Kandesartaanisileksitiili 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 vahvasta bradykiniiniin eikä substanssi P:n vaikutuksia. Kandesartaania ja ACE:n estäjiä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksitiiliä 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 siedettävyyttä verrattiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 268 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä 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 kandesartaanihoidon 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, kandesartaanisileksitiili vähensi virtsaan erittyvää albumiinin määrää (albumiini/kreatiinisuhde, 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 verenpainetautiä 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 hoitajakso 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, keskiuuria 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. Kandesartaanipotilaita 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 kaksoisesto

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 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 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 estäjää 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta otetun annoksen jälkeen kandesartaanisileksiili 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). Käytävissä 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 -kandesartaanisileksiiliannoksesta 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.

Pediatriiset 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 oraalisuusensiota. 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.

Kandesartaanisileksiitilin farmakokinetiikkaa 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 laskee veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulaarinen laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonneet plasman urea- ja kreatiinipitoisuudet) 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/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Normotensiivisillä vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa kandesartaani aiheutti elopainon ja sydämen painon laskua. Kuten täysikasvuissillakin 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 kandesartaanisileksiitiiliä 0,2 mg/kg, ja 7–54 kertaa suurempi kuin 6 – < 17-vuotiailla lapsilla todetut pitoisuudet, kun heille annettiin kandesartaanisileksiitiiliä 16 mg. Koska näissä tutkimuksissa ei määritetty NOEL-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 (E 464)
Kalsiumstearaatti
Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)
Dinatriumedetaatti
Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)

Candesartan Orion 8 mg, 16 mg ja 32 mg -tableteissa lisäksi:
Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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: 3.11.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.6.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.1.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Candesartan Orion 4 mg tabletter
Candesartan Orion 8 mg tabletter
Candesartan Orion 16 mg tabletter
Candesartan Orion 32 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Candesartan Orion 4 mg tablett innehåller 4 mg kandesartancilexetil.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 86,21 mg laktosmonohydrat.

En Candesartan Orion 8 mg tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 105,85 mg laktosmonohydrat.

En Candesartan Orion 16 mg tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 74,155 mg laktosmonohydrat.

En Candesartan Orion 32 mg tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 148,31 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Candesartan Orion 4 mg:

Vit till gulvit, rund (diameter 7,1 mm), bikonvex, odragerad tablett med brytskåra på ena sidan och slät på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika doser.

Candesartan Orion 8 mg:

Rosa till rödbrun med vitaktigt mosaikutseende, rund (diameter 8 mm), bikonvex, odragerad tablett med brytskåra på ena sidan och slät på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika doser.

Candesartan Orion 16 mg:

Ljusrosa till ljusröd, rund (diameter 7,1 mm), bikonvex, odragerad tablett med brytskåra på ena sidan och slät på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika doser.

Candesartan Orion 32 mg:

Ljusrosa till ljusröd, rund (diameter 9,5 mm), bikonvex, odragerad tablett med brytskåra på ena sidan och slät på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Candesartan Orion är indicerat för:

- behandling av essentiell hypertoni hos vuxna

- behandling av vuxna patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk funktion i vänster kammare (ejektionsfraktion, vänster kammare $\leq 40\%$) när ACE-hämmare inte tolereras eller som tilläggsbehandling till ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling, när mineralkortikoidreceptor-antagonister inte tolereras (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1)
- behandling av hypertoni hos barn och ungdomar i åldern 6 till < 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

Rekommenderad startdos och vanlig underhållsdos av Candesartan Orion är 8 mg en gång dagligen. Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås inom 4 veckor efter påbörjad behandling. Om blodtrycket inte är tillräckligt kontrollerat kan dosen ökas till 16 mg en gång dagligen och till max 32 mg en gång dagligen. Behandlingen anpassas efter blodtryckssvaret.

Candesartan Orion kan även ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Tillägg av hydroklortiazid har visats ha en additiv blodtryckssänkande effekt tillsammans med olika doser av Candesartan Orion.

Äldre

Ingen justering av startdosen är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med minskad blodvolym

En initial dos på 4 mg föreslås till patienter vilka riskerar att drabbas av hypotoni, såsom patienter med minskad blodvolym (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Startdosen är 4 mg för patienter med nedsatt njurfunktion, liksom för patienter i hemodialys. Dosen skall titreras efter det kliniska svaret. Erfarenheten av patienter med mycket gravt nedsatt njurfunktion eller njurinsufficiens (kreatininclearance < 15 ml/min) är begränsad (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

En initial dos på 4 mg en gång dagligen rekommenderas för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen anpassas efter det kliniska svaret. Candesartan Orion är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Svarta patienter

Den blodtryckssänkande effekten av kandesartan är mindre uttalad hos svarta än hos icke-svarta patienter. Detta innebär att upptitrering av Candesartan Orion och annan samtidig behandling oftare kan behövas hos svarta än icke-svarta patienter, för att uppnå blodtryckskontroll (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Barn och ungdomar från 6 till < 18 år:

Den rekommenderade startdosen är 4 mg en gång dagligen.

- För patienter som väger < 50 kg: Hos patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll, kan dosen ökas till högst 8 mg en gång dagligen.
- För patienter som väger ≥ 50 kg: Hos patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll, kan dosen ökas till 8 mg en gång dagligen och därefter vid behov till 16 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

Doser över 32 mg har inte studerats hos pediatrika patienter.

Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås inom 4 veckor.

För barn med eventuell minskad blodvolym (t.ex. patienter som behandlas med diuretika, särskilt de med nedsatt njurfunktion), bör behandlingen med Candesartan Orion inledas under noggrann medicinsk övervakning och en lägre startdos än den allmänna startdosen ovan bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Candesartan Orion har inte studerats hos barn med glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.4).

Svarta pediatrika patienter:

Den blodtryckssänkande effekten av kandesartan är mindre uttalad hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter (se avsnitt 5.1).

Barn under 1 år till < 6 år:

- säkerhet och effekt hos barn i åldern 1 till < 6 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan göras.
- Candesartan Orion är kontraindicerat för barn under 1 år (se avsnitt 4.3).

Hjärtsvikt

Den vanligtvis rekommenderade initiala dosen av Candesartan Orion är 4 mg en gång per dygn. Upptitrering till måldosen 32 mg en gång per dygn (maxdos) eller högsta tolererade dos görs genom att dubblera dosen i intervall om minst 2 veckor (se avsnitt 4.4). Utvärdering av patienter med hjärtsvikt bör alltid omfatta bedömning av njurfunktion inklusive kontroll av serumkreatinin och serumkalium. Candesartan Orion kan administreras med annan hjärtviktsbehandling, inklusive ACE-hämmare, betablockerare, diuretika och digitalis eller en kombination av dessa läkemedel. Candesartan Orion kan administreras samtidigt med en ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling för hjärtsvikt, när mineralokortikoidreceptor-antagonister inte tolereras. Kombinationen av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum och Candesartan Orion rekommenderas inte och ska endast övervägas efter en noggrann utvärdering av nytta-riskförhållandet (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Särskilda patientpopulationer

Ingen justering av startdosen är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med minskad blodvolym, nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet för Candesartan Orion för barn i åldern från födelsen till 18 år har inte fastställts vid behandling av hjärtsvikt. Det finns inga tillgängliga data.

Administreringsätt

Oral användning.

Candesartan Orion skall tas en gång dagligen med eller utan föda.

Kandesartans biotillgänglighet påverkas ej av födointag.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot kandesartancilexetil eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- gravt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas
- barn under 1 år (se avsnitt 5.3).

Samtidig användning av Candesartan Orion och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Liksom för andra läkemedel som inhiberar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos känsliga patienter som behandlas med Candesartan Orion.

Om Candesartan Orion ges till patienter med hypertoni och nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium- och serumkreatininnivåer. Erfarenhet av patienter med mycket gravt nedsatt njurfunktion eller njurinsufficiens (kreatininclearance < 15 ml/min) är begränsad. Hos dessa patienter bör Candesartan Orion titreras försiktigt med noggrann monitorering av blodtryck.

Utvärdering av patienter med hjärtsvikt skall inkludera regelbundna kontroller av njurfunktionen, speciellt hos äldre patienter (75 år eller äldre) och patienter med nedsatt njurfunktion. Under dosupptitrering av Candesartan Orion rekommenderas kontroller av serumkreatinin och serumkalium. Kliniska prövningar kring hjärtsvikt inkluderade inte patienter med ett serumkreatinin > 265 µmol/liter (> 3 mg/dl).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Samtidig behandling med ACE-hämmare vid hjärtsvikt

Risken för biverkningar, speciellt hypotoni, hyperkalemi och nedsättning av njurfunktionen (inklusive akut njursvikt) kan öka då kandesartan används i kombination med ACE-hämmare. Trippelkombinationen bestående av en ACE-hämmare, en mineralkortikoidreceptor-antagonist och kandesartan rekommenderas inte. Dessa kombinationer får endast användas under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hemodialys

Vid dialys kan blodtrycket vara särskilt känsligt för AT₁-receptorblockad på grund av minskad plasmavolym och aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Candesartan Orion bör därför titreras försiktigt med noggrann kontroll av blodtryck hos patienter i hemodialys.

Njurartärstenos

Läkemedel, som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, inklusive angiotensin II-antagonister (AIIRA), kan öka blodurea och serumkreatinin hos patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos hos patienter med en kvarvarande njure.

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av behandling med Candesartan Orion till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Hypotension

Hypotension kan uppkomma hos hjärtsviktpatienter som behandlas med Candesartan Orion. Detta tillstånd kan också uppkomma hos personer med hypertoni och samtidigt minskad blodvolym, t.ex. hos patienter som behandlas med höga doser diuretika. Försiktighet bör iaktas vid terapistart och korrigering av hypovolemi skall göras.

Anestesi och kirurgi

Hypotension kan uppkomma under anestesi och kirurgi hos patienter som behandlas med angiotensin II-antagonister på grund av blockad av renin-angiotensinsystemet. I mycket sällsynta fall kan blodtrycksfallet vara så uttalat att användning av intravenös vätska och/eller vasopressorer är berättigad.

Aorta- och mitralisklaffstenos (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Som med andra kärldilaterare, skall försiktighet iaktas vid behandling av patienter med hemodynamiskt betydelsefull aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på behandling med läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, varför Candesartan Orion inte rekommenderas för dessa patienter.

Hyperkalemi

Samtidig behandling med Candesartan Orion och kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium, eller andra läkemedel som kan öka serumkaliumnivåerna (t.ex. heparin), kan leda till ökade halter av serumkalium hos patienter med hypertoni. Kontroll av kaliumvärden bör ske vid behov.

Vid behandling med Candesartan Orion hos hjärtsviktpatienter kan hyperkalemi uppkomma. Regelbundna kontroller av serumkalium rekommenderas. Kombination av ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton) och Candesartan Orion rekommenderas inte och skall endast övervägas efter noggrann utvärdering av de potentiella fördelarna och riskerna.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive kandesartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med kandesartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Allmänt

Hos patienter vars kärntonus och njurfunktion huvudsakligen beror på renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (t.ex. patienter med svår kronisk hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom inklusive njurartärstenos) har behandling med andra läkemedel som påverkar detta system associerats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller, i sällsynta fall, akut njursvikt. Risken för liknande effekter kan inte uteslutas för AIIRA. Liksom med andra blodtryckssänkande läkemedel kan alltför kraftigt blodtrycksfall hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Kandesartans blodtryckssänkande effekt kan förstärkas av andra läkemedel med blodtryckssänkande egenskaper, oavsett om de ordinerats som blodtryckssänkande medel eller för andra indikationer.

Graviditet

Behandling med AIIRA bör inte påbörjas under graviditet. Såvida inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande behandlingar som har fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. Om graviditet upptäcks, bör behandling med AIIRA omedelbart avbrytas och, vid behov, alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Pediatrik population

Användning hos pediatrika patienter, inklusive patienter med nedsatt njurfunktion

Candesartan Orion har inte studerats hos barn med en glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.2).

För barn med eventuell minskad blodvolym (t.ex. patienter som behandlas med diuretika, särskilt de med nedsatt njurfunktion), bör behandlingen med Candesartan Orion inledas under noggrann medicinsk övervakning och en lägre startdos bör övervägas (se avsnitt 4.2).

I post-menarche patienter bör möjligheten till graviditet utvärderas regelbundet. Lämplig information bör ges och/ eller åtgärder som vidtagits för att förebygga risken för exponering under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Hjälpämnen

Candesartan Orion innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bland substanser, som undersökts i kliniska farmakokinetikstudier, ingår hydroklortiazid, warfarin, digoxin, perorala antikonceptionsmedel (etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin och enalapril. Inga kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel har identifierats.

Samtidig behandling med kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium, eller andra läkemedel (t.ex. heparin) kan höja kaliumnivåerna. Övervakning av kaliumnivåer bör ske vid behov (se avsnitt 4.4).

Liksom med ACE-hämmare kan samtidig användning av AIIRA och NSAID leda till ökad risk för försämrad njurfunktion, inkluderande möjlig akut njursvikt och ökning av serumkalium, speciellt hos patienter med tidigare dålig njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt hos äldre. Patienter bör hydreras adekvat och man bör övervaka njurfunktionen efter initiering av kombinerad terapi, och periodvis efteråt.

Samtidig tillförsel av litium och ACE-hämmare har rapporterats ge reversibla öknningar av serumkoncentrationen och toxiciteten av litium. En liknande effekt kan inträffa med AIIRA. Användning av kandesartan tillsammans med litium rekommenderas ej. Om kombinationen visar sig nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av serumlitiumnivåerna.

När AIIRA administreras samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska substanser (NSAID) (dvs. selektiva COX-2 hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID), kan försvagning av den blodtryckssänkande effekten uppstå.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av AIIRA rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).

Användning av AIIRA är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det har inte framkommit några avgörande epidemiologiska bevis beträffande risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester, men en liten ökad risk kan dock inte uteslutas. Eftersom det inte finns några kontrollerade epidemiologiska data beträffande risken med AIIRA, kan det finnas likartade risker med denna läkemedelsklass. Såvida inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande behandlingar som har fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. Om graviditet upptäcks, bör behandling med AIIRA omedelbart avbrytas och, om det är lämpligt, alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för behandling med AIIRA under andra och tredje trimestern ger toxiska effekter hos människofoster (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, retarderad skullförbening) och hos nyfödda (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRA har skett från graviditetens andra trimester, rekommenderas ultraljudsundersökning av njurfunktion och skalle.

Spädbarn, vars mödrar har använt AIIRA, bör observeras noga med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom det inte finns någon information avseende användning av Candesartan Orion under amning rekommenderas inte Candesartan Orion. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil under amning är att föredra. Detta gäller speciellt vid amning av nyfödda eller prematurt födda barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten av kandesartan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Man bör dock ta hänsyn till att yrsel eller trötthet kan uppträda under behandling med Candesartan Orion.

4.8 Biverkningar

Behandling av hypertoni

I kontrollerade kliniska studier var biverkningarna milda och övergående. Något samband med dos eller ålder kunde inte påvisas för den totala frekvensen biverkningar. Andelen patienter, som avslutade behandlingen på grund av biverkningar, var lika för kandesartancilexetil (3,1 %) och placebobehandlade patienter (3,2 %).

I en poolad analys av data från kliniska prövningar med patienter med hypertoni har nedanstående biverkningar med kandesartancilexetil fastställts, baserat på en incidens av biverkningar med kandesartancilexetil som är minst 1 % högre än incidensen som setts med placebo. Enligt denna definition var de vanligaste, rapporterade biverkningarna yrsel/vertigo, huvudvärk och luftvägsinfektion.

Tabell över biverkningar

Nedanstående tabell visar biverkningar från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsgodkännande.

De biverkningsfrekvenser som genomgående används i tabellerna i avsnitt 4.8 är följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperkalemi, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel/vertigo, huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta	Illamående, intestinalt ödem
	Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Angioödem, hudutslag, urtikaria, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Ryggsmärta, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Nedsatt njurfunktion, inkluderande njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

Laboratorievärden

Generellt förekom ingen kliniskt betydelsefull inverkan av Candesartan Orion på vanliga laboratorievärden. Liksom för andra hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har små sänkningar av hemoglobinvärdet setts. Ingen rutinövervakning av laboratorievärden behövs vanligen för patienter som får Candesartan Orion. Dock rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium och kreatininnivåer för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Kandesartancilexetils säkerhet övervakades hos 255 hypertensiva barn och ungdomar i åldern 6 till < 18 år gamla, under en 4 veckors klinisk effektstudie och en 1 års öppen studie (se avsnitt 5.1). I nästan alla olika klassificeringar av organsystem ligger biverkningsfrekvensen hos barn inom området vanliga/mindre vanliga biverkningar.

Även om biverkningarnas art och svårighetsgrad liknar dem hos vuxna (se tabell ovan) är frekvensen av alla biverkningar högre hos barn och ungdomar, särskilt vid:

- huvudvärk, yrsel och övre luftvägsinfektion, är ”mycket vanliga” (dvs $\geq 1/10$) hos barn och vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos vuxna
- hosta är ”mycket vanligt” (dvs. $> 1/10$) hos barn och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) hos vuxna
- utslag är ”vanligt” (dvs $\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos barn och ”mycket sällsynt” ($< 1/10\ 000$) hos vuxna
- hyperkalemi, hyponatremi och onormal leverfunktion är ”mindre vanliga” ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) hos barn och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) hos vuxna
- sinusarytmi, nasofaryngit, feber är ”vanliga” (dvs $\geq 1/100$ till $< 1/10$) och orofaryngeal smärta är ”mycket vanligt” (dvs $\geq 1/10$) hos barn, men ingen har rapporterats hos vuxna. Dessa är dock tillfälliga och utbredda barnsjukdomar.

Den totala säkerhetsprofilen för kandesartancilexetil hos pediatrika patienter skiljer sig inte signifikant från säkerhetsprofilen hos vuxna.

Behandling av hjärtsvikt

Biverkningsprofilen för Candesartan Orion hos hjärtsviktspatienter stämde överens med läkemedlets farmakologi och patienternas hälsostatus. I det kliniska programmet CHARM, där Candesartan Orion i doser upp till 32 mg (n = 3 803) jämfördes med placebo (n = 3 796), avbröt 21,0 % i kandesartancilexetil-gruppen och 16,1 % i placebogrupperna behandlingen på grund av biverkningar. De vanligaste, rapporterade biverkningarna var hyperkalemi, hypotension och nedsatt njurfunktion. Dessa biverkningar var vanligare hos patienter som var äldre än 70 år, diabetiker eller patienter som fick andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, i synnerhet en ACE-hämmare och/eller spironolakton.

Nedanstående tabell visar biverkningar från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknads godkännande.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperkalemi
	Mycket sällsynta	Hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	Yrsel/vertigo, huvudvärk
Blodkärl	Vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta	Illamående, intestinalt angioödem
	Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Angioödem, hudutslag, urtikaria, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Ryggsmärta, artralgi, myalgi
Njuror och urinvägar	Vanliga	Nedsatt njurfunktion, inkluderande njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

Laboratorievärden

Hyperkalemi och nedsatt njurfunktion är vanligt hos patienter som behandlas med Candesartan Orion för indikationen hjärtsvikt. Regelbundna kontroller av serumkreatinin och serumkalium rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Med hänvisning till de farmakologiska egenskaperna kan en överdos av Candesartan Orion sannolikt ge symtomatisk hypotension och yrsel. I enskilda fallrapporter beskrivs hur patienter tillfrisknat utan komplikationer efter en överdos på upp till 672 mg kandesartancilexetil.

Åtgärder

Om symtomatisk hypotension skulle uppträda, skall symtomatisk behandling och en övervakning av livsviktiga funktioner inledas. Patienten skall ligga ner, med sänkt huvudända. Om detta inte är tillräckligt, skall plasmavolymen ökas genom infusion av t.ex. isoton natriumkloridlösning. Vid behov kan även behandling med sympatomimetika läggas till. Kandesartan kan inte elimineras med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II receptorblockerare (ARBs), ATC-kod: C09CA06

Verkningsmekanism

Angiotensin II är det viktigaste vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en roll i patofysiologin för hypertoni, hjärtsvikt och andra kardiovaskulära sjukdomar. Det har också en roll i patogenesen till hypertrofi och skador på målorganen. De huvudsakliga fysiologiska effekterna av angiotensin II, såsom vasokonstriktion, aldosteronstimulering, reglering av salt- och vattenhomeostas och stimulering av celltillväxt medieras via typ 1 (AT₁)-receptorn.

Farmakodynamisk effekt

Kandesartancilexetil är en prodrug, lämpad för peroral administrering. Den omvandlas snabbt till den aktiva substansen, kandesartan, via esterhydrolys under absorption från gastrointestinalkanalen. Kandesartan är en AIIIRA och binds selektivt till AT₁-receptorer. Bindningen är stark och dissociationen från receptorn sker långsamt. Kandesartan har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan hämmar inte ACE, som omvandlar angiotensin I till angiotensin II och bryter ner bradykinin. Kandesartan påverkar inte ACE och ger ingen potentiering av bradykinin eller substans P. I kontrollerade kliniska studier där kandesartan jämfördes med ACE-hämmare, förekom hosta i lägre frekvens hos patienter som behandlats med kandesartancilexetil. Kandesartan binds inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler, som är av betydelse för hjärtkärlfunktionen. Hämmningen av angiotensin II (AT₁)-receptorerna medför dosrelaterad ökning av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och II och en minskning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

Klinisk effekt och säkerhet

Hypertoni

Vid hypertoni förorsakar kandesartan en dosberoende, långvarig reduktion av det arteriella blodtrycket. Den blodtryckssänkande effekten beror på minskat systemiskt perifert motstånd, utan reflexmässig ökning av hjärtfrekvensen. Inga tecken på allvarlig eller kraftig hypotoni har setts efter den initiala dosen, ej heller reboundeffekt efter utsättande av behandlingen.

Den blodtryckssänkande effekten inträder vanligen inom 2 timmar efter en engångsdos av kandesartancilexetil. Vid kontinuerlig behandling erhålls vanligtvis merparten av blodtryckssänkningen med given dos inom 4 veckor och effekten kvarstår vid långtidsbehandling. Enligt en meta-analys var den genomsnittliga tilläggs effekten liten vid dosökning från 16 mg till

32 mg en gång per dag. Om hänsyn tas till den inter-individuella variabiliteten kan dock en effekt större än den genomsnittliga förväntas hos en del patienter. Kandesartancilexetil givet en gång dagligen ger effektiv och jämn blodtrycksänkning över 24 timmar och skillnaden mellan högsta och lägsta effekt under dosintervallet är liten. Den blodtryckssänkande effekten och tolerabiliteten av kandesartan och losartan jämfördes i två randomiserade, dubbelblinda studier, omfattande totalt 1 268 patienter med mild till måttlig hypertoni. Blodtrycksreduktionen (systoliskt/diastoliskt) var 13,1/10,5 mmHg med kandesartancilexetil 32 mg en gång dagligen och 10,0/8,7 mmHg med losartan kalium 100 mg en gång dagligen (skillnader i blodtrycksreduktion 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

När kandesartancilexetil ges i kombination med hydroklortiazid är sänkningen av blodtrycket additiv. En ökad blodtryckssänkande effekt observeras också när kandesartancilexetil kombineras med amlodipin eller felodipin.

Läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har en mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos svarta patienter (som vanligtvis har låga nivåer av plasmarenin) än hos icke svarta patienter. Detta gäller även för kandesartan. I en öppen klinisk prövning omfattande 5 156 patienter med diastolisk hypertoni, var blodtrycksreduktionen med kandesartanbehandling signifikant lägre hos svarta än hos icke svarta patienter (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan ökar det renala blodflödet och påverkar ej eller ger en ökning av glomerulusfiltrationen, medan renala kärllmotståndet och filtrationsfraktionen minskar. I en tremånaders klinisk studie på hypertoni-patienter med typ 2 diabetes mellitus och mikroalbuminuri minskade blodtryckssänkande behandling med kandesartancilexetil albuminutsöndringen i urin (albumin/kreatinin-kvot, genomsnitt 30 %, 95 % konfidensintervall (KI) 15–42 %). Det finns för närvarande inga uppgifter på kandesartans effekt på progressionen av diabetesnefropati.

Effekten av kandesartancilexetil 8-16 mg (genomsnittlig dos 12 mg) en gång dagligen på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet utvärderades i en randomiserad klinisk prövning på 4 937 äldre patienter (70–89 år; 21 % 80 år eller äldre) med mild till måttlig hypertoni vilka följdes under 3,7 år i medeltal (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Patienterna erhöll kandesartancilexetil eller placebo tillsammans med en annan antihypertonibehandling givet vid behov. Blodtrycket reducerades från 166/90 till 145/80 mmHg i kandesartangruppen, och från 167/90 till 149/82 mmHg i kontrollgruppen. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i primärt effektmått, större kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär mortalitet, icke-dödlig stroke och icke-dödlig hjärtinfarkt). Det inträffade 26,7 händelser på 1 000 patientår i kandesartangruppen mot 30,0 händelser på 1 000 patientår i kontrollgruppen (relativ risk 0,89, 95 % KI 0,75 till 1,06, $p = 0,19$).

Pediatrik population – hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten av kandesartan utvärderades hos hypertensiva barn i åldern 1 till <6 år och 6 till < 17 år i två randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier, 4 veckors dosintervallstudier.

Hos barn i åldern 1 till < 6 år, 93 patienter, 74 % av dem som hade njursjukdom, randomiserades till att få en oral dos av kandesartancilexetil suspension 0,05, 0,20 eller 0,40 mg/ kg en gång dagligen. Den primära metoden för analys var lutningen av förändringen i systoliskt blodtryck (SBT) som en funktion av dosen. SBT och diastoliskt blodtryck (DBT) minskade 6,0/ 5,2 till 12,0/ 11,1 mmHg från utgångsvärdet över de tre doserna av kandesartancilexetil. Men eftersom det inte fanns någon placebogrupp, förblir den verkliga omfattningen av blodtryckseffekten osäker vilket gör en slutgiltig bedömning av nytta - risk balansen svårt i denna åldersgrupp.

Hos barn i åldern 6 till < 17 år, var 240 patienter randomiserades till att få antingen placebo eller låg, medium eller hög dos av kandesartancilexetil i förhållandet 1: 2: 2: 2. För barn som vägde < 50 kg, var doserna av kandesartancilexetil 2, 8, eller 16 mg en gång dagligen. Hos barn som vägde > 50 kg, var kandesartancilexetil doserna 4, 16 eller 32 mg en gång dagligen. Kandesartan på poolade doser minskade SiSBP med 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) och SiDBP ($P = 0,0029$) vid 6,6 mmHg, från baslinjen.

I placebogrupperna, fanns det också en minskning av 3,7 mmHg i SiSBP ($p = 0,0074$) och 1,80 mmHg för SiDBP ($p = 0,0992$) från baslinjen. Trots den stora placeboeffekten, var alla enskilda candesartandoser (och alla doser sammanslagna) signifikant bättre än placebo. Maximal respons inom sänkning av blodtrycket hos barn under och över 50 kg nåddes vid 8 mg och 16 mg doser och effekten planade efter den punkten.

Av dessa inskrivna var 47 % svarta patienter och 29 % var kvinnor, medelålder $+/-$ SD var $12,9 +/- 2,6$ år. Hos barn i åldern 6 till < 17 år var det en trend för mindre effekt på blodtrycket hos svarta patienter jämfört med icke - svarta patienter.

Hjärtsvikt

Behandling med candesartancilexetil reducerar mortalitet och sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt, samt förbättrar symtomen hos patienter med nedsatt systolisk vänsterkammerfunktion. Detta har visats i CHARM-programmet (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity).

Detta multinationella, placebokontrollerade, dubbelblinda studieprogram, inkluderande hjärtsviktspatienter med funktionsklass NYHA II-IV, utgjordes av tre separata studier: CHARM-Alternative ($n = 2\,028$) som inkluderade patienter med $LVEF \leq 40\%$ och som ej behandlades med en ACE-hämmare på grund av intolerans (till största delen beroende på hosta, 72 %), CHARM-Added ($n=2\,548$) som inkluderade patienter med $LVEF \leq 40\%$ och som behandlades med en ACE-hämmare samt CHARM-Preserved ($n = 3\,023$) som inkluderade patienter med $LVEF > 40\%$. Patienter med optimal hjärtsviktbehandling vid studiestart randomiserades till att få placebo eller candesartancilexetil (titrerat från 4 mg eller 8 mg en gång per dygn till 32 mg en gång per dygn eller högsta tolererade dos, genomsnittlig dos 24 mg) och följdes sedan under en mediantid på 37,7 månader. Efter 6 månaders behandling hade 63 % av patienterna som fortfarande tog candesartancilexetil (89 %) nått måldosen 32 mg.

I CHARM-Alternative reducerades den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär mortalitet eller första sjukhusinläggningen p.g.a. hjärtsvikt signifikant med candesartan i jämförelse med placebo, riskkvot (HR) 0,77 (95 % KI 0,67 till 0,89, $p < 0,001$). Detta motsvarar en relativ riskreduktion på 23 %. Av de patienter som fick candesartan uppnådde 33,0 % (95 % KI: 30,1 till 36,0) och av de patienter som fick placebo uppnådde 40,0 % (95 % KI: 37,0 till 43,1) detta effektmått, absolut skillnad 7,0 % (95 % KI: 11,2 till 2,8). Fjorton patienter behövde behandlas under studiens löptid för att förhindra 1 patient från att dö av kardiovaskulära händelser eller bli inlagd på sjukhus för behandling av hjärtsvikt. Den sammansatta effektvariabeln totalmortalitet eller första sjukhusinläggningen p.g.a. hjärtsvikt reducerades också signifikant med candesartan, HR 0,80 (95 % KI 0,70 till 0,92, $p = 0,001$). Av de patienter som fick candesartan uppnådde 36,6 % (95 % KI: 33,7 till 39,7) och av de patienter som fick placebo uppnådde 42,7 % (95 % KI: 39,6 till 45,8) detta effektmått, absolut skillnad 6,0 % (95 % KI: 10,3 till 1,8). Både mortaliteten och morbiditeten (sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt) i dessa sammansatta effektvariabler bidrog till den fördelaktiga effekten av candesartan. Behandling med candesartancilexetil resulterade i förbättrad funktionsklass enligt NYHA ($p = 0,008$).

I CHARM-Added reducerades den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär mortalitet eller första sjukhusinläggningen p.g.a. hjärtsvikt signifikant med candesartan i jämförelse med placebo, HR 0,85 (95 % KI 0,75 till 0,96, $p = 0,011$). Detta motsvarar en relativ riskreduktion på 15 %. Av de patienter som fick candesartan uppnådde 37,9 % (95 % KI: 35,2 till 40,6) och av de patienter som fick placebo uppnådde 42,3 % (95 % KI: 39,6 till 45,1) detta effektmått, absolut skillnad 4,4 % (95 % KI: 8,2 till 0,6). Tjugotre patienter behövde behandlas under studiens löptid för att förhindra 1 patient från att dö av kardiovaskulära händelser eller bli inlagd på sjukhus för behandling av hjärtsvikt. Den sammansatta effektvariabeln totalmortalitet eller första sjukhusinläggningen p.g.a. hjärtsvikt reducerades också signifikant med candesartan, HR 0,87 (95 % KI 0,78 till 0,98, $p = 0,021$). Av de patienter som fick candesartan uppnådde 42,2 % (95 % KI: 39,5 till 45,0) och av de patienter som fick placebo uppnådde 46,1 % (95 % KI: 43,4 till 48,9) detta effektmått, absolut skillnad 3,9 % (95 % KI: 7,8 till 0,1). Både mortaliteten och morbiditeten i dessa sammansatta effektvariabler bidrog till den fördelaktiga effekten av candesartan. Behandling med candesartancilexetil resulterade i förbättrad funktionsklass enligt NYHA ($p = 0,020$).

I CHARM-Preserved sågs ingen statistiskt signifikant reduktion av den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär mortalitet eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt, HR 0,89 (95 % KI 0,77 till 1,03, p = 0,118).

Totalmortaliteten var inte statistiskt signifikant när den utvärderades separat i de tre enskilda CHARM-studierna. Emellertid utvärderades totalmortaliteten också i poolade populationer, CHARM-Alternative och CHARM-Added, HR 0,88 (95 % KI 0,79 till 0,98, p = 0,018) samt i alla tre studierna, HR 0,91 (95 % KI 0,83 till 1,00, p = 0,055).

Den fördelaktiga effekten av kandesartan var densamma oavsett ålder, kön och annan samtidig behandling. Kandesartan var också effektivt hos patienter som samtidigt stod på både betablockerare och ACE-hämmare, och nyttan erhöles oavsett om patienterna tog den måldos av ACE-hämmare, vilken rekommenderas i behandlingsriktlinjer, eller inte.

Hos patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion (vänsterkammarejektionsfraktion $\leq 40\%$), minskar kandesartan systemiska kärlmotståndet och det så kallade PCW-trycket, ökar plasmareninaktiviteten och angiotensin II-koncentrationen samt minskar aldosteronnivåerna.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Efter oral administrering omvandlas kandesartancilexetil till den aktiva substansen kandesartan. Den absoluta biotillgängligheten för kandesartan är ungefär 40 % efter en oral lösning av kandesartancilexetil. Tablettens relativa biotillgänglighet jämfört med oral lösning är ca 34 % med mycket liten variabilitet. Den absoluta biotillgängligheten för tablettens beräknas därför till 14 %. Medelvärde för den maximala koncentrationen i serum (C_{max}) uppnås 3-4 timmar efter tablettintag. Serumkoncentrationen av kandesartan ökar lineärt med ökande dos inom det terapeutiska dosintervallet. Inga könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för kandesartan har påvisats. Ytan under serumkoncentration-tidskurvan (AUC) för kandesartan påverkas inte signifikant av föda.

Kandesartan är i hög grad bundet till plasmaprotein (mer än 99 %). Den skenbara distributionsvolymen för kandesartan är 0,1 liter/kg.

Kandesartans biotillgänglighet påverkas ej av födointag.

Metabolism och eliminering

Kandesartan elimineras huvudsakligen oförändrat via urin och galla, och endast i mindre utsträckning via metabolisering i levern (CYP2C9). Tillgängliga interaktionsstudier indikerar ingen effekt på CYP2C9 och CYP3A4. Baserat på *in vitro*-data förväntas ingen interaktion uppstå *in vivo* med läkemedel vars metabolism är beroende av cytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Terminal halveringstid för kandesartan är ungefär 9 timmar. Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering.

Totalt plasmaclearance är omkring 0,37 ml/min/kg med renalt clearance omkring 0,19 ml/min/kg. Renal eliminering av kandesartan sker såväl via glomerulusfiltration som genom aktiv tubulär sekretion. Efter tillförelse av en oral dos ¹⁴C-märkt kandesartancilexetil utsöndrades ca 26 % av dosen i urin som kandesartan och 7 % som en inaktiv metabolit, medan ca 56 % av dosen återfanns i feces som kandesartan och 10 % som inaktiv metabolit.

Farmakokinetik i speciella populationer

Hos äldre patienter (över 65 år) ökar C_{max} och AUC för kandesartan med 50 respektive 80 % i jämförelse med yngre patienter. Blodtryckssvar och biverkningsfrekvens efter en given dos av Candesartan Orion är dock likartad hos yngre och äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ökade C_{max} och AUC för kandesartan vid upprepad dosering med ca 50 respektive 70 %, medan halveringstiden var oförändrad jämfört med patienter med normal njurfunktion. Motsvarande förändring hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion var 50 respektive 110 %. Den terminala halveringstiden för kandesartan blev ungefär fördubblad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Hemodialysbehandlade patienter hade likartad AUC för kandesartan som patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

I två studier, som båda inkluderade patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, sågs en ökning av genomsnittlig AUC för kandesartan på ungefär 20 % i den ena studien och 80 % i den andra studien (se avsnitt 4.2). Det finns ingen erfarenhet av patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

De farmakokinetiska egenskaperna hos candesartan utvärderades hos hypertensiva barn i åldern 1 till < 6 år och 6 till < 17 år i två endos PKstudier.

Hos barn i åldern 1 till < 6 år, fick 10 barn viktning 10 till < 25 kg en engångsdos av 0,2 mg/kg, oral suspension. Det fanns ingen korrelation mellan C_{max} och AUC med ålder eller vikt. Ingen clearance data har samlats in, därför möjligheten av en korrelation mellan clearance och vikt/ålder i denna population är okänd.

Hos barn i åldern 6 till < 17 år, fick 22 barn en enstaka dos på 16 mg tablett. Det fanns ingen korrelation mellan C_{max} och AUC med åldern. Men vikten verkar betydligt korrelera med C_{max} ($p = 0,012$) och AUC ($p = 0,011$). Inga clearance data har samlats, därför möjligheten av en korrelation mellan clearance och vikt/ålder i denna population är okänd.

Barn > 6 år haft exponering liknar vuxna ges samma dos.

Farmakokinetiken för kandesartancilexetil har inte undersökts hos barn < 1 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det förelåg inga tecken på onormal system- eller organotoxicitet vid kliniskt relevanta doser. I prekliniska säkerhetsstudier påverkade kandesartan i höga doser njurar och röda blodkroppsp parametrar hos mus, råtta, hund och apa. Kandesartan förorsakade en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan förorsakade påverkan på njurarna (såsom interstitiell nefrit, distension av tubuli, basofila tubuli; ökade plasmakoncentrationer av urea och kreatinin), vilket skulle kunna vara sekundärt till den blodtrycksänkande effekten som leder till att njurperfusionen ändras. Dessutom medförde kandesartan hyperplasi/hypertrofi på juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar ansågs bero på kandesartans farmakologiska effekt. Vid terapeutiska doser hos människa verkar hyperplasi/hypertrofi av renala juxtaglomerulära celler inte ha någon relevans.

I prekliniska studier på normotensiva neonatala och juvenila råttor, orsakade kandesartan minskad kroppsvikt och hjärtvikt. Precis som hos vuxna djur, anses dessa effekter bero på den farmakologiska effekten av kandesartan. Vid den lägsta dosen på 10 mg/kg var exponering för kandesartan mellan 12 och 78 gånger nivåerna funna hos barn i åldrarna 1 till < 6 år som fick en kandesartancilexetildos på 0,2 mg/kg och 7 till 54 gånger nivåerna funna hos barn i åldrarna 6 till < 17 år som fick en kandesartancilexetildos på 16 mg. Eftersom nivån där ingen effekt kunde observeras inte identifierades i dessa studier är säkerhetsmarginalen för effekterna på hjärtvikt och den kliniska relevansen av fyndet okänd.

Toxiska effekter på fostret har observerats i sen graviditet (se avsnitt 4.6).

Resultat från mutagenicitetsstudier *in vivo* och *in vitro* visar att kandesartan inte har mutagena eller klastogena effekter vid klinisk användning.

Karcinogenicitet har inte kunnat påvisas.

Renin-angiotensin-aldosteronsystemet spelar en avgörande roll i njurutveckling *in utero*. Blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har visat sig leda till onormal njurutveckling hos mycket unga möss. Administrering av läkemedel som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan påverka njurarnas normala utveckling. Därför ska Candesartan Orion inte ges till barn under ett år (se avsnitt 4.3).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Hypromellos 2910 (E 464)
Kalciumstearat
Hydroxypropylcellulosa (E 463)
Dinatriumedetat
Mikrokristallin cellulosa (E 460)

För Candesartan Orion 8 mg, 16 mg och 32 mg även:
Järnoxid, röd (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/OPA-Al-PVC blister eller genomskinlig PVC/PVDC-Al blister.

Candesartan Orion finns tillgängligt i förpackningar om 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.11.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 27.6.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.1.2025