

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candesartan Krka 4 mg tabletit  
Candesartan Krka 8 mg tabletit  
Candesartan Krka 16 mg tabletit  
Candesartan Krka 32 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Candesartan Krka 4 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 4 mg kandesartaanisileksitiiliä.  
Candesartan Krka 8 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksitiiliä.  
Candesartan Krka 16 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksitiiliä.  
Candesartan Krka 32 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksitiiliä.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

	4 mg tabletit	8 mg tabletit	16 mg tabletit	32 mg tabletit
Laktoosimonohydraatti	94,050 mg	89,960 mg	82,020 mg	164,040 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Candesartan Krka 4 mg tabletit: Pyöreät, valkoiset, kaksoiskuperat tabletit, toisella puolella on jakourre, kaiverrettu merkintä ”4”.

Candesartan Krka 8 mg tabletit: Pyöreät, vaaleanpunaiset, kaksoiskuperat tabletit, toisella puolella on jakourre, kaiverrettu merkintä ”8”.

Candesartan Krka 16 mg tabletit: Pyöreät, hieman vaaleanpunaiset, kaksoiskuperat tabletit, toisella puolella on jakourre. Jakourteen yhdellä puolella on merkintä ”1”, jakourteen toisella puolella on merkintä ”6”.

Candesartan Krka 32 mg tabletit: Pyöreät, hieman vaaleanpunaiset, kaksoiskuperat tabletit, toisella puolella on jakourre. Jakourteen yhdellä puolella on merkintä ”3”, jakourteen toisella puolella on merkintä ”2”.

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten primaarisen hypertension hoitoon.  
6 – < 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoitoon.

Aikuisten sydämen vajaatoiminnan ja vasemman kammion heikentyneen systolisen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktio  $\leq 40\%$ ) hoito jos potilas ei siedä ACE:n estäjiä tai ACE:n estäjän lisäksi, kun potilaalla on symptomaattinen sydämen vajaatoiminta optimaalisesta hoidosta huolimatta ja kun potilas ei siedä mineralokortikoidireseptorin antagonistia (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus hypertensiossa

Candesartan Krka -valmisteen suositeltu aloitus- ja tavanomainen ylläpitoannos on 8 mg kerran vuorokaudessa. Suurin osa verenpainetta alentavasta vaikutuksesta saavutetaan neljän viikon kuluessa. Niillä potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi laskettua, annosta voidaan nostaa 16 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja edelleen enimmäisannokseen 32 mg kerran vuorokaudessa. Hoito tulee sovittaa verenpainevasteen mukaan.

Candesartan Krka -valmistetta voidaan myös antaa muiden verenpainetta alentavien lääkeaineiden kanssa. Hydroklooritiatsidin lisäämisen hoitoon on osoitettu lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta yhdistettynä erisuuruisiin Candesartan Krka -annoksiin.

### *Iäkkäät potilaat*

Erityistä aloitusannoksen sovittamista ei tarvita iäkkäille potilailla.

### *Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia*

Potilailla, 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 Candesartan Krka -valmisteen käytöstä hyvin vaikeaa 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 potilailla suositellaan aloitusannokseksi 4 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan sovittaa vasteen mukaan. Candesartan Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja/tai kolestaasia sairastaville potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

### *Mustaihoiset potilaat*

Candesartaani alentaa mustaihoisten verenpainetta vähemmän kuin ei-mustaihoisten verenpainetta. Tämän seurauksena mustaihoiset potilaat saattavat tarvita verenpaineen hoitoon suurempia Candesartan Krka -annoksia ja useammin muuta samanaikaista lääkitystä kuin ei-mustaihoiset (ks. kohta 5.1).

### *Pediatriset potilaat*

#### *6 – < 18-vuotiaat lapset ja nuoret:*

Suosittelut aloitusannokset on 4 mg kerran vuorokaudessa

- Potilaat, jotka painavat  $< 50$  kg: Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan, annosta voidaan suurentaa enintään 8 mg:aan kerran vuorokaudessa.
- Potilaat, jotka painavat  $\geq 50$  kg: Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan, annosta voidaan suurentaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa ja sen jälkeen tarvittaessa 16 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Pediatrisilla potilailla ei ole tutkittu yli 32 mg:n annoksia.

Suurin osa antihypertensiivisistä vaikutuksista ilmenee 4 viikon kuluessa.

Jos lapsella epäillään pienentyntä suonensisäistä nestetilavuutta (esim. potilaat, joita hoidetaan diureeteilla, erityisesti potilaat, joilla on heikentynyt munuaistoiminta), Candesartan Krka -hoito pitää aloittaa lääkärin tarkassa valvonnassa ja on harkittava edellä kuvattua tavanomaista aloitusannosta pienempää aloitusannosta (ks. kohta 4.4).

Candesartan Krka -valmistetta ei ole tutkittu lapsilla, joiden glomerulusten suodatusnopeus on alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohta 4.4).

#### *Mustaihoiset pediatriset potilaat*

Mustaihoisilla potilailla kandesartaanin antihypertensiivinen vaikutus ei ole niin selvä kuin muilla potilailla (ks. kohta 5.1).

#### *1 – < 6-vuotiaat lapset*

Turvallisuutta ja tehoa 1–<6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Candesartan Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

#### Annostus sydämen vajaatoiminnassa

Candesartan Krka -valmisteen suositeltu tavanomainen aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa tavoiteannokseen 32 mg kerran vuorokaudessa (enimmäisannos) 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 Krka -valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintahoidojen kanssa, mukaan lukien ACE:n estäjät, beetasalpaajat, diureetit ja digitalis tai näiden lääkevalmisteiden yhdistelmät. Candesartan Krka -valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa sydämen vajaatoiminnan optimaalisesta standardihoidosta huolimatta potilaille, joilla on symptomaattinen sydämen vajaatoiminta, jos mineralokortikoidireseptorin antagonisteja ei siedetä. ACE:n estäjän, kaliumia säästävän diureetin ja Candesartan Krka -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 iäkkäitä potilaita tai potilaita, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta.

#### Pediatriset potilaat

Candesartan Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsilla syntymästä 18 vuoden ikään asti ei ole osoitettu hypertension ja sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta. Candesartan Krka -tabletit otetaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötysuuteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle 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 Krka -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 näille vaikutuksille alttiilla Candesartan Krka -hoitoa saavilla potilailla.

Kun Candesartan Krka -valmistetta annetaan hypertensiopotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta. Kokemuksia Candesartan Krka -valmisteen käytöstä hyvin vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilailla (kreatiniinipuhdistuma  $< 15 \text{ ml/min}$ ) on vain vähän. Näiden potilaiden Candesartan Krka -annos on säädettävä huolellisesti verenpainetta koko ajan seuraten.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien, erityisesti 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden seurantaan tulee kuulua munuaistoiminnan säännöllinen tarkastaminen. Kun Candesartan Krka -valmisteen annosta säädetään, on suositeltavaa seurata seerumin kreatiniinin ja kaliumin pitoisuutta. Sydämen vajaatoimintaa koskeviin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden seerumin kreatiini oli  $> 265 \mu\text{mol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

##### ACE:n estäjän samanaikainen käyttö sydämen vajaatoiminnassa

Haittavaikutusten, erityisesti hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), riski saattaa kasvaa kun Candesartan Krka -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  $\text{AT}_1$ -reseptorisalpaukselle pienentyneen plasmavolyymien ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaation seurauksena. Tämän takia hemodialyysipotilaiden Candesartan Krka -annos on säädettävä huolellisesti verenpainetta koko ajan seuraten.

##### Munuaisvaltimon ahtauma

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

##### Munuaisensiirto

Candesartan Krka -valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemuksia.

##### Hypotensio

Candesartan Krka -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 leikkaus

Potilailla, joita hoidetaan angiotensiini II -reseptorin salpaajilla, saattaa esiintyä hypotensiota anestesian ja leikkauksen aikana, mikä johtuu reniini-angiotensiinijärjestelmän salpauksesta. Hyvin harvoin hypotensio voi olla niin vaikea, että tarvitaan laskimonsisäistä nesteytystä ja/tai vasopressoreiden käyttöä.

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

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

### Primaari hyperaldosteronismi

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

### Hyperkalemia

Candesartan Krka -valmisteen samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuutta kohottavien lääkevalmisteiden (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli) kanssa voi lisätä hypertensiopotilaiden seerumin kaliumpitoisuutta. Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan.

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

### Yleistä

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

#### Reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän (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.

#### Pediatriset potilaat

##### Käyttö pediatriisilla potilailla, mukaan lukien potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Candesartan Krka -valmistetta ei ole tutkittu lapsilla, joiden glomerulusten suodatusnopeus on alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohta 4.2).

Jos lapsella epäillään pienentyntä suonensisäistä nestetilavuutta (esim. potilaat, joita hoidetaan diureeteilla, erityisesti potilaat, joilla on heikentynyt munuaistoiminta), Candesartan Krka -hoito pitää aloittaa lääkärin tarkassa valvonnassa ja on harkittava tavanomaista aloitusannosta pienempää aloitusannosta (ks. kohta 4.2).

Raskauden mahdollisuus pitää sulkea pois säännöllisin väliajoin, jos potilaan kuukautiset ovat jo alkaneet. Potilaalle on kerrottava raskaudenaikaisesta altistuksesta asianmukaisesti ja/tai on toimittava siten, ettei tällaista raskaudenaikaista altistusta tapahdu (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää näitä valmisteita.

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 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, oraaliset ehkäisyvalmisteet (esim. etinyyliestradioli/levonorgestreeteli), glibenklamidi, nifedipiini ja enalapriili. Kliinisesti merkittäviä interaktioita näiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole todettu.

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

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

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta laskeva vaikutus voi heikentyä, kun niitä käytetään samanaikaisesti ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (ns.NSAID-lääkkeet) kanssa

(esim. selektiiviset COX-2:n estäjät, asetyylisalisyylihapo (> 3 g/vrk), ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet).

Samoin kuin ACE:n estäjien kohdalla, samanaikainen angiotensiini 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 ja määräväleihin sen jälkeen.

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

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

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

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Imetys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. On kuitenkin

huomioitava, että joskus Candesartan Krka -hoidon aikana voi ilmaantua heitehuimausta tai väsymystä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Hypertension hoito

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

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

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

Taulukoissa käytetyt esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

- hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )
- hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ )
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

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

##### *Laboratoriolöydökset*

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

### Pediatriset potilaat

Kliinisessä 4 viikon pituisessa tehoa selvittäneessä tutkimuksessa ja 1 vuoden pituisessa avoimessa tutkimuksessa kandesartaanisileksitiilin turvallisuutta seurattiin 255 hypertensiivisellä iältään 6–< 18-vuotiaalla lapsella ja nuorella (ks. kohta 5.1). Lapsilla haittavaikutukset luokiteltiin esiintyvyydeltään yleisiksi/melko harvinaisiksi lähes kaikkien elinjärjestelmien osalta. Vaikka haittavaikutukset ovat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. taulukko edellä), kaikkien haittavaikutusten esiintyvyys on lapsilla ja nuorilla suurempi. Erityisesti tämä koskee seuraavia haittatapahtumia:

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

Kandesartaanisileksitiilin kokonaisturvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

### Sydämen vajaatoiminnan hoito

Kandesartaanisileksitiilin haittavaikutusprofiili sydämen vajaatoimintapotilailla vastasi lääkeaineen farmakologisia ominaisuuksia ja potilaiden terveydentilaa. Kliinisessä tutkimusprojektissa (CHARM), jossa kandesartaanisileksitiilin enintään 32 mg:n annoksia (n=3803) verrattiin plaseboon (n=3796), 21,0 % kandesartaanisileksitiiliä saaneista potilaista ja 16,1 % lumelääkettä saaneista potilaista keskeytti hoidon haittavaikutusten takia. Kaikkein yleisimmän raportoituja haittavaikutuksia olivat hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta. Nämä tapahtumat olivat yleisempiä yli 70-vuotiailla potilailla, diabeetikoilla tai tutkittavilla, jotka saivat muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, etenkin ACE:n estäjää ja/tai spironolaktonia.

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalemia
	Hyvin harvinainen	Hyponatremia
Hermosto	Hyvin harvinainen	Heitehuimaus, päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
	Tunteeton	Ripuli

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, maksan epänormaali toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin harvinainen	Angioedeema, ihottuma, urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta erityisen herkillä potilailla (ks. kohta 4.4)

#### Laboratoriolöydökset

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

#### Oireet

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

#### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Angiotensiini II on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän tärkein vasoaktiivinen hormoni, ja sillä on osuus verenpaineen ja muiden kardiovaskulaaristen sairauksien patofysiologiassa. Sillä on myös rooli elinten hypertrofian ja pääte-elinten vaurioiden patogeneesissa. Angiotensiini II:n tärkeimmät fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan ja

veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyypin 1 (AT<sub>1</sub>) reseptorin välityksellä.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kandesartaani ei estä angiotensiinikonvertaasia (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajoittaa bradykiniiniä. Se ei vaikuta ACE:iin eikä voimista bradykiniiniä tai substanssi P:tä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, jossa verrattiin kandesartaania ACE:iin, kandesartaanisileksiiliä saaneilla potilailla esiintyi vähemmän yskää. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiiovaskulaarisessa säätelyssä. Angiotensiini II -reseptorien (AT<sub>1</sub>) 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 kestävästä valtimoverenpaineen laskun. Antihypertensiivinen vaikutus johtuu alentuneesta systeemisestä perifeerisestä vastuksesta ilman reflektorista sydämen syketiheyden nousua. Kandesartaanin ei ole todettu aiheuttavan vakavaa eikä äkillistä ensiannoksen hypotensiota eikä ns. rebound-vaikutusta esiinny kandesartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Yhden oraalisen kandesartaanisileksiiliannoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvässä 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 kandesartaanisileksiili aikaansaa tehokkaan ja tasaisen verenpaineen laskun 24 tunnin ajaksi; annosten välillä todettavan suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Kandesartaanin ja losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta ja siedettävyyttä verrattiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1268 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta. 32 mg kandesartaanisileksiiliä 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 kandesartaanisileksiiliä käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaineen lasku voimistuu. Antihypertensiivinen vaikutus lisääntyy myös, kun kandesartaanisileksiiliä 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 5156 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/kreatiniini suhde, keskimäärin 30 %, 95 % luottamusväli: 15-42 %). Tietoa kandesartaanin vaikutuksesta diabeettisen nefropatian etenemiseen ei ole olemassa.

Kandesartaanisileksitiilin 8-16 mg (keskimääräinen annos 12 mg) kerran päivässä vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), johon osallistui 4937 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa vanhuspotilasta (ikä 70-89 vuotta; 21 % 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 merkittävä. Kandesartaania saaneiden ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89, 95 % CI 0,75:sta 1,06:een, p=0,19).

### *Pediatriset potilaat – hypertensio*

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

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

Tutkimuksessa 240 iältään 6 – < 17-vuotiasta potilasta satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai pientä, keskisuurta tai suurta annosta kandesartaanisileksitiiliä suhteessa 1:2:2:2. Jos potilaan paino oli < 50 kg, kandesartaanisileksitiilin annokset olivat 2, 8 tai 16 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan paino oli > 50 kg, kandesartaanisileksitiilin annokset olivat 4, 16 tai 32 mg kerran vuorokaudessa. Kandesartaanin yhdistetyt annokset alensivat istuvassa asennossa mitattua systolista verenpainetta 10,2 mmHg (p < 0,0001) ja istuvassa asennossa mitattua diastolista verenpainetta 6,6 mmHg (p = 0,0029) lähtötilanteesta. Myös lumelääkeryhmässä todettiin lähtötilanteeseen verrattuna 3,7 mmHg:n alenema istuvassa asennossa mitatussa systolisessa verenpaineessa (p = 0,0074) ja 1,80 mmHg:n alenema istuvassa asennossa mitatussa diastolisessa verenpaineessa (p = 0,0992). Laajasta lumevaikutuksesta huolimatta kaikkien kandesartaaniannosten (ja kaikkien yhdistettyjen annosten) teho oli merkitsevästi parempi kuin lumelääkkeellä. Alle 50 kg:n painoisten lasten enimmäisvaste eli verenpaineen alenema saavutettiin 8 mg:n annoksella ja yli 50 kg:n painoisten lasten enimmäisvaste saavutettiin 16 mg:n annoksilla. Tämän jälkeen vaikutus tasaantui. Tutkimukseen mukaan otetuista 47 % oli mustaihoisia ja 29 % oli tyttöjä; keski-ikä ± SD oli 12,9 ± 2,6 vuotta.

Lapsilla, jotka olivat iältään 6 – < 17-vuotiaita, todettiin suuntaus, jonka mukaan vaikutus verenpaineeseen oli vähäisempi mustaihoisilla potilailla muihin potilaisiin verrattuna.

### Sydämen vajaatoiminta

Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) - tutkimuksessa kandesartaanisileksitiilihoidon havaittiin vähentävän kuolleisuutta ja sydämen

vajaatoiminnan aiheuttamaa sairaalahoidon tarvetta sekä lievittävän oireita potilaissa, joilla on vasemman kammion systolinen toimintahäiriö.

Tähän lumekontrolloituun, kaksoissokkoutettuun tutkimusohjelmaan osallistui potilaita, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA II-IV), ja se koostui kolmesta erillisestä tutkimuksesta. CHARM-Alternative-tutkimukseen (n=2028) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli < 40 % ja jotka eivät saaneet ACE:n estäjää siedettävyyssongelmien (lähinnä yskän, 72 %) takia, CHARM-Added-tutkimukseen (n=2548) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli ≤ 40 % ja jotka saivat ACE:n estäjää, ja CHARM-Preserved-tutkimukseen (n=3023) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli > 40 %. Potilaat, joiden sydämen vajaatoiminnan hoito oli lähtötilanteessa optimaalinen, satunnaistettiin saamaan lumelääkettä 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 lumelääkkeeseen verrattuna merkitsevästi kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa (haitallisen tapahtuman todennäköisyyttä mittaava vaarasuhde (hazard ratio, HR) 0,77; (95 % luottamusväli 0,67-0,89; p < 0,001). Tämä vastaa 23 % suhteellista riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 33,0 %:lla (95 % luottamusväli: 30,1-36,0) ja lumelääkepotilaista 40,0 %:lla (95 % luottamusväli: 37,0-43,1) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 7,0 % (95 % luottamusväli: 11,2-2,8). Tutkimuksen aikana oli hoidettava 14 potilasta, jotta vältettiin yksi kardiovaskulaaritapahtuman aiheuttama kuolema tai yksi sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sairaalahoito. Kandesartaani vähensi merkitsevästi myös mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,80 (95 % luottamusväli 0,70 - 0,92; p=0,001). Kandesartaanipotilaista 36,6 %:lla (95 % luottamusväli: 33,7-39,7) ja lumelääkepotilaista 42,7 %:lla (95 % luottamusväli: 39,6 - 45,8) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 6,0 % (95 % luottamusväli: 10,3 - 1,8). Näiden yhdistettyjen lopputapahtumien kuolleisuus- ja sairastavuuskomponentit (kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito) myötävaikuttivat kumpikin kandesartaanin suotuisiin vaikutuksiin. Kandesartaanisileksitiilihoito paransi potilaiden NYHA-luokkaa (p=0,008).

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

CHARM-Preserved-tutkimuksessa ei saavutettu tilastollisesti merkitsevää vähenemistä kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistetyn lopputapahtuman suhteen; vaarasuhde 0,89 (95 % luottamusväli 0,77 - 1,03; p=0,118). Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus ei ollut tilastollisesti merkitsevä, kun sitä tutkittiin erikseen kaikissa kolmessa CHARM-tutkimuksessa. Mistä tahansa syystä johtuvaa kuolleisuutta tutkittiin kuitenkin myös yhdistetyissä populaatioissa, CHARM-Alternative- ja

CHARM-Added-tutkimuksissa; vaarasuhde 0,88 (95 % luottamusväli 0,79 -0,98; p=0,018) sekä kaikissa kolmessa tutkimuksessa; vaarasuhde 0,91 (95 % luottamusväli 0,83 - 1,00; p=0,055).

Kandesartaanin suotuisat vaikutukset kardiovaskulaarikuolleisuuteen ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttamaan sairaalahoitoon olivat yhdenmukaisia iästä, sukupuolesta ja muista samanaikaisista lääkityksistä riippumatta. Kandesartaani oli tehokas myös potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti sekä beetasalpaajia että ACE:n estäjiä, ja hyöty saavutettiin riippumatta siitä, käyttivätkö potilaat ACE:n estäjiä hoitosuositusten mukaisina tavoiteannoksina vai eivät. Potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja heikentynyt vasemman kammion systolinen toiminta (vasemman kammion ejektiofraktio < 40 %), kandesartaani pienentää systeemistä verisuonivastusta ja keuhkokapillaarien kiilapainetta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta ja angiotensiini II -pitoisuutta sekä pienentää aldosteronipitoisuutta.

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

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai 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

Oraalisen annon jälkeen kandesartaanisileksiitiili muuttuu aktiiviseksi lääkeaineeksi 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 kandesartaanin huippupitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3-4 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Terapeuttisella annosvälillä kandesartaanin pitoisuudet seerumissa nousevat lineaarisesti annosta nostettaessa. Kandesartaanin farmakokinetiikassa ei ole havaittu eroja sukupuolten välillä. Ruoka ei vaikuta merkittävästi kandesartaanin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC-arvoihin).

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

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäillä (yli 65 vuotiaat) kandesartaanin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot ovat noin 50 % ja 80 % suuremmat kuin nuorilla. Kuitenkin verenpainevaste ja haittavaikutusten esiintyminen yhden kandesartaanisileksiiliannoksen jälkeen ovat yhtäsuuret molemmissa ryhmissä (ks. kohta 4.2). Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta,  $C_{max}$ -arvot nousivat noin 50 % ja AUC-arvot 70 % lääkettä toistuvasti annettaessa, mutta puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) ei muuttunut verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla mitatut  $C_{max}$ -arvot suurensivat noin 50 % ja AUC-arvot 110 %. Kandesartaanin terminaalinen  $t_{1/2}$  oli lähes kaksinkertainen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kandesartaania saavista hemodialyysipotilaista mitattu AUC oli samanlainen kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista mitattu. Kahdessa tutkimuksessa, joihin kumpaankin osallistui lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, kandesartaanin keskimääräiset AUC-arvot suurensivat toisessa tutkimuksessa noin 20 % ja toisessa noin 80 % (ks. kohta 4.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta.

### *Pediatriset potilaat*

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

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

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

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

Kandesartaanisileksiiliin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 1-vuotiailla lapsipotilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kliinisesti käytetyillä annoksilla ei havaittu epänormaalia systeemistä eikä kohde-elimien toksisuutta. Prekliinisissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla suuret annokset kandesartaania vaikuttivat munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit,

hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulaarinen laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonnut plasman urea- ja kreatiinipitoisuudet) voivat olla seurausta verenpaineen alentumisen vuoksi muuttuneesta munuaisten läpivirtauksesta. Kandesartaani indusoi lisäksi jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa. Näiden muutosten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista. Käytettäessä kandesartaania terapeuttisina annoksina ihmisille munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasia/hypertrofia ei näytä olevan merkitystä.

Prekliinisissä tutkimuksissa kandesartaani aiheutti kehon ja sydämen painon alenemaa verenpaineeltaan normaaleilla vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla. Kuten täysikasvuisilla eläimillä, näiden vaikutusten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Pienimmällä annoksella 10 mg/kg kandesartaanialtistus oli 12 – 78-kertainen verrattuna 1 – < 6-vuotiailla lapsilla todettuun altistukseen, kun heille oli annettu kandesartaanisileksiiliä annoksella 0,2 mg/kg, ja 7 – 54-kertainen verrattuna 6 – < 17-vuotiailla todettuun altistukseen, kun heille oli annettu 16 mg:n annos kandesartaanisileksiiliä. Koska näissä tutkimuksissa ei määritelty tasoa, jolla ei havaittu vaikutusta, näiden vaikutusten turvallisuusmarginaalia sydämen painon suhteen ja löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Sikiötoksisuutta on tavattu raskauden myöhäisemmässä vaiheessa (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-aldosteronijärjestelmällä on ratkaiseva vaikutus munuaisten sikiökautiseen kehitykseen. Hyvin nuorilla hiirillä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksen on osoitettu johtavan munuaiskehityksen poikkeavuuksiin. Suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden antaminen saattaa muuttaa munuaisten normaalia kehitystä. Siksi kandesartaania ei pidä antaa alle 1-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Dibutyylibenkaatti  
Natriumlauryylisulfaatti  
Hydroksipropyyliluloosa  
Karmelloosikalsium  
Magnesiumstearaatti  
Punainen rautaoksidi (E172) - (vain 8 mg, 16 mg, ja 32 mg tableteissa)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/alumiiniläpikäsiteltyä inopakkaus

Pakkauskoot: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tablettia pahvikotelossa.

Candesartan Krka 4 mg, 8 mg, 16 mg tabletit:

Polyetyleeni (HDPE) -tablettipurkki, jossa on peukaloinnin paljastava polypropyleeni (PP) –suljin:  
250 tablettia, pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

4 mg: 28874

8 mg: 28875

16 mg: 28876

32 mg: 28877

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21.05.2012

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 29.12.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.3.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Candesartan Krka 4 mg tabletter  
Candesartan Krka 8 mg tabletter  
Candesartan Krka 16 mg tabletter  
Candesartan Krka 32 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 4 mg kandesartancilexetil.  
Varje tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil.  
Varje tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil.  
Varje tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil.

Hjälpämne med känd effekt:

	4 mg tabletter	8 mg tabletter	16 mg tabletter	32 mg tabletter
Laktosmonohydrat	94,050 mg	89,960 mg	82,020 mg	164,040 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Candesartan Krka 4 mg tabletter: runda, vita, bikonvexa tabletter med skåra på ena sidan, märkta med "4".

Candesartan Krka 8 mg tabletter: runda, rosa, bikonvexa tabletter med skåra på ena sidan, märkta med "8".

Candesartan Krka 16 mg tabletter: runda, ljusrosa, bikonvexa tabletter med skåra på ena sidan. Ena sidan av skåran är märkt med "1", den andra sidan av skåran är märkt med "6".

Candesartan Krka 32 mg tabletter: runda, ljusrosa, bikonvexa tabletter med skåra på ena sidan. Ena sidan av skåran är märkt med "3", den andra sidan av skåran är märkt med "2".

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av primär hypertoni hos vuxna.

Behandling av hypertoni hos barn och ungdomar i åldern 6 till <18 år.

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 symptomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling, när mineralkortikoidreceptor-antagonister inte tolereras (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering vid hypertoni

Rekommenderad startdos och vanlig underhållsdos av Candesartan Krka 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 maximalt 32 mg en gång dagligen. Behandlingen anpassas efter blodtryckssvaret.

Candesartan Krka kan även ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel. Tillägg av hydroklortiazid har visats ha en additiv blodtryckssänkande effekt tillsammans med olika doser av Candesartan Krka.

#### *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 föreslås för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen anpassas efter det kliniska svaret. Candesartan Krka är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Mörkhyade patienter*

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

#### Pediatrik population

##### *Barn och ungdomar i åldern 6 till <18 år:*

Rekommenderad startdos 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 möjlig minskad blodvolym (t.ex. patienter som behandlas med diuretika, särskilt de med nedsatt njurfunktion), bör behandling med Candesartan Krka initieras under noggrann medicinsk övervakning och en lägre startdos än den ovanstående vanliga startdosen bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Candesartan Krka har inte studerats hos barn med glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (se avsnitt 4.4).

### *Mörkhyade pediatrika patienter*

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

### *Barn under 1 år till <6 år*

Säkerhet och effekt för barn i åldern 1 till <6 år har inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

Candesartan Krka är kontraindicerat för barn under 1 år (se avsnitt 4.3).

### Dosering vid hjärtsvikt

Den vanligtvis rekommenderade initiala dosen av Candesartan Krka är 4 mg en gång per dygn. Upptitrering till måldosen 32 mg en gång per dygn (maxdos) eller högsta tolererade dos görs genom att dubbla 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 kalium.

Candesartan Krka kan administreras tillsammans med annan hjärtsviktsbehandling, inklusive ACE-hämmare, betablockerare, diuretika och digitalis eller en kombination av dessa läkemedel. Candesartan Krka kan administreras samtidigt med en ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling för hjärtsvikt, när mineralkortikoidreceptor-antagonister inte tolereras. Kombination av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum (t.ex. spironolakton) och Candesartan Krka rekommenderas ej och skall endast övervägas efter noggrann utvärdering av de potentiella fördelarna och riskerna (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 Krka för barn i åldern från födelsen till 18 år har inte fastställts vid behandling av hjärtsvikt. Det finns inga tillgängliga data.

### Administreringssätt

Oral användning.

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

Kandesartans biotillgänglighet påverkas ej av födointag.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen 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 Krka och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (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 Krka.

Om Candesartan Krka ges till patienter med hypertoni och nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium- och kreatininnivåer. Erfarenhet av patienter med mycket gravt nedsatt njurfunktion eller njurinsufficiens (kreatininclearance < 15 ml/min) är begränsad. Hos dessa patienter bör Candesartan Krka 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 Krka rekommenderas kontroller av serumkreatinin och kalium. Kliniska prövningar kring hjärtsvikt inkluderade inte patienter med ett serumkreatinin > 265 µmol/liter (> 3 mg/dl).

#### Samtidig behandling med ACE-hämmare vid hjärtsvikt

Risken för biverkningar, i synnerhet hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), kan öka när Candesartan Krka används i kombination med en ACE-hämmare. Trippelkombinationen bestående av en ACE-hämmare, en mineralokortikoidreceptor-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 AT<sub>1</sub>-receptorblockad på grund av minskad plasmavolym och aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Candesartan Krka bör därför titreras försiktigt med noggrann kontroll av blodtryck hos patienter i hemodialys.

#### Njurartärstenos

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

#### Njurtransplantation

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

#### Hypotension

Hypotension kan uppkomma hos hjärtsviktpatienter som behandlas med Candesartan Krka. 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 iakttas 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 Krka inte rekommenderas för dessa patienter.

### Hyperkalemi

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

Vid behandling med Candesartan Krka hos hjärtsviktpatienter kan hyperkalemi uppkomma.

Regelbundna kontroller av serumkalium rekommenderas. Kombination av ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton) och Candesartan Krka rekommenderas inte och skall endast övervägas efter noggrann utvärdering av de potentiella fördelarna och riskerna.

### Allmänt

Hos patienter vars käriltonus 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 angiotensin II-receptorantagonister omedelbart avbrytas och, vid behov, alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### 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.

### Pediatrik population

#### Användning hos pediatrika patienter, inklusive patienter med nedsatt njurfunktion

Candesartan Krka har inte studerats hos barn med en glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se avsnitt 4.2).

För barn med eventuellt minskad blodvolym (t.ex. patienter som behandlas med diuretika, särskilt de med nedsatt njurfunktion) bör behandling med kandesartan initieras under noggrann medicinsk övervakning och en lägre startdos bör övervägas (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som haft sin första menstruation ska risken för en graviditet regelbundet beaktas. Lämplig information ska ges och/eller åtgärd vidtas för att förebygga risken för exponering under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### Laktos

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

#### Natrium

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).

Samtidig tillförsel av litium och ACE-hämmare har rapporterats ge reversibla öknings 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.

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.

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).

#### Pediatrisk 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 fastställt 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 Krka under amning rekommenderas inte Candesartan Krka. 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 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 Krka.

#### **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 poolade analyser av data från kliniska prövningar 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.

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

De biverkningsfrekvenser som används i tabellerna i detta avsnitt är:

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100$ , till  $< 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )
- Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
- 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
	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
Muskuloskeletal 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 kandesartancilexetil 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 kandesartancilexetil. Dock rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium och kreatininnivåer för patienter med nedsatt njurfunktion.

#### Pediatrisk population

Kandesartancilexetils säkerhet övervakades hos 255 barn och ungdomar i åldern 6 till <18 år med hypertoni i 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 infektion i övre luftvägar är ”mycket vanliga” (dvs.  $\geq 1/10$ ) hos barn och ”vanliga” ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) hos vuxna
- hosta är ”mycket vanlig” (dvs.  $\geq 1/10$ ) hos barn och ”mycket sällsynt” ( $< 1/10\ 000$ ) hos vuxna
- utslag är ”vanlig” (dvs.  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) hos barn och ”mycket sällsynt” ( $< 1/10\ 000$ ) hos vuxna
- hyperkalemi, hyponatremi och onormal leverfunktion är ”mindre vanliga” ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) hos barn och ”mycket sällsynta” ( $< 1/10\ 000$ ) hos vuxna
- Sinusarytmier, nasofaryngit och feber var ”vanliga” (dvs.  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och smärta i orofarynx är ”mycket vanlig” (dvs.  $\geq 1/10$ ) hos barn, men ingen av dem rapporterades hos vuxna. Det är dock ett tillfälligt och vanligt förekommande symtom under barndomen.

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

#### Behandling av hjärtsvikt

Biverkningsprofilen för kandesartancilexetil hos hjärtsviktpatienter stämde överens med läkemedlets farmakologi och patienternas hälsostatus. I det kliniska programmet CHARM, där kandesartancilexetil 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 placebogruppen 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.

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperkalemi
	Mycket sällsynta	Hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	Yrsel, huvudvärk
Blodkärl	Vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta	Illamående
	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
Muskuloskeletal 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 Krka för indikationen hjärtsvikt. Regelbundna kontroller av serumkreatinin och kalium 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 (se detaljer nedan):

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 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 höjda ben. 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: Angiotensin II-antagonister, 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 (AT<sub>1</sub>)-receptorn.

#### Farmakodynamisk effekt

Kandesartancilexetil är en prodrug, lämpad för peroral administrering. Den omvandlas snabbt till den aktiva substansen, kandesartan, via esterhydrolys under absorption från gastrointestinalkanalerna. Kandesartan är en AIIIRA och binds selektivt till AT<sub>1</sub>-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 eller blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler, som är av betydelse för hjärtkärlfunktionen. Hämmningen av angiotensin II (AT<sub>1</sub>)-receptorerna medför dosrelaterad ökning av plasmnivåerna av renin, angiotensin I och II och en minskning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Hypertonit

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 tilläggseffekten 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 blodtryckssänkning 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 mörkhyade patienter (som vanligtvis har låga nivåer av renin) än hos icke mörkhyade 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 mörkhyade än hos icke mörkhyade 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 ej en ökning av glomerulusfiltrationen, medan renala kärlnotståndet 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,  $p = 0,19$ ).

#### *Pediatrisk population – hypertoni*

Kandesartans blodtryckssänkande effekt utvärderades hos barn i åldern 1 till <6 år och 6 till <17 år med hypertoni i två randomiserade, dubbelblinda, multicenter, 4-veckors dosintervallstudier.

Hos barn i åldern 1 till <6 år randomiserades 93 patienter, varav 74 % hade njursjukdom, till att få en oral dos av kandesartancilexetil suspension 0,05, 0,20 eller 0,40 mg/kg en gång dagligen. Den primära analysmetoden var lutningen av förändringen i systoliskt blodtryck (SBP) som en funktion av dosen. SBP och diastoliskt blodtryck (DBP) minskade 6,0/5,2 till 12,0/11,1 mmHg från utgångsvärdet med de tre doserna av kandesartancilexetil. Eftersom det dock inte fanns någon placebogrupp är den verkliga omfattningen av blodtryckseffekten oviss, vilket gör en slutgiltig bedömning av nytta-riskförhållandet svår i denna åldersgrupp.

Hos barn i åldern 6 till <17 år randomiserades 240 patienter till att få antingen placebo eller låga, medelhöga eller höga doser 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 doserna av kandesartancilexetil 4, 16 eller 32 mg en gång dagligen. Kandesartan i poolade doser sänkte SBP i sittande position med 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) och DBP i sittande ( $p = 0,0029$ ) med 6,6 mmHg från utgångsvärdet. I placebogruppen skedde också en sänkning med 3,7 mmHg av SBP i sittande position ( $p = 0,0074$ ) och 1,80 mmHg för DBP i sittande ( $p = 0,0992$ ) från utgångsvärdet. Trots den stora placeboeffekten var alla individuella doser av kandesartan (och alla poolade doser) signifikant bättre än placebo. Maximalt svar när det gällde sänkning av blodtrycket hos barn under och över 50 kg uppnåddes vid doserna 8 mg respektive 16 mg och effekten planade därefter ut. Av dem

som rekryterades var 47 % mörkhyade patienter och 29 % var flickor; genomsnittlig ålder  $\pm$  SD var  $12,9 \pm 2,6$  år.

Hos barn i åldern 6 till <17 år fanns en tendens till mindre effekt på blodtrycket hos mörkhyade patienter jämfört med icke-mörkhyade patienter.

### Hjärtsvikt

Behandling med kandesartancilexetil reducerar mortalitet och sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt, samt förbättrar symtomen hos patienter med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion. Detta har visats i Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) –programmet. Detta placebokontrollerade, dubbelblinda studieprogram, inkluderande hjärtsviktpatienter 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 hjärtsviktsbehandling vid studiestart randomiserades till att få placebo eller kandesartancilexetil (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 kandesartancilexetil (89 %) nått måldosen 32 mg.

I CHARM-Alternative reducerades den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär mortalitet eller första sjukhusinläggningen på grund av hjärtsvikt signifikant med kandesartan 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 kandesartan 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 kandesartan, HR 0,80 (95 % KI 0,70 till 0,92,  $p = 0,001$ ). Av de patienter som fick kandesartan 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 på grund av hjärtsvikt) i dessa sammansatta effektvariabler bidrog till den fördelaktiga effekten av kandesartan. Behandling med kandesartancilexetil resulterade i förbättrad funktionsklass enligt NYHA ( $p = 0,008$ ).

I CHARM-Added reducerades den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär mortalitet eller första sjukhusinläggningen på grund av hjärtsvikt signifikant med kandesartan 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 kandesartan 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 kandesartan, HR 0,87 (95 % KI 0,78 till 0,98,  $p = 0,021$ ). Av de patienter som fick kandesartan 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 kandesartan. Behandling med kandesartancilexetil 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 på grund av 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 kärllmotståndet 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 födoantag.

### Metabolism och eliminering

Kandesartan elimineras huvudsakligen oförändrat via urin och galla, och endast i mindre utsträckning via metabolism 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 <sup>14</sup>C-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 kandesartancilexetil 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*

Kandesartans farmakokinetiska egenskaper utvärderades hos barn i åldern 1 till <6 år och 6 till <17 år med hypertoni i två farmakokinetiska studier med engångsdoser.

Hos barn i åldern 1 till <6 år fick 10 barn som vägde 10 till <25 kg en engångsdos på 0,2 mg/kg som oral suspension. Det fanns ingen korrelation mellan  $C_{max}$  och AUC och ålder eller vikt. Inga clearance-data har samlats in och därför är en eventuell korrelation mellan clearance och vikt/ålder i denna population okänd.

Hos barn i åldern 6 till <17 år fick 22 barn en engångsdos av en 16 mg tablett. Det fanns ingen korrelation mellan  $C_{max}$  och AUC och ålder. Vikten verkar dock ha en signifikant korrelation med  $C_{max}$  ( $p=0,012$ ) och AUC ( $p=0,011$ ). Inga clearance-data har samlats in och därför är en eventuell korrelation mellan clearance och vikt/ålder i denna population okänd.

Barn i åldern >6 år hade en exponering som liknade den hos vuxna som fick samma dos.

Farmakokinetiken för kandesartancilexetil har inte undersökts hos pediatrika patienter i åldern <1 år.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det förelåg inga tecken på onormal system- eller organtoxicitet vid kliniskt relevanta doser. I prekliniska säkerhetsstudier påverkade kandesartan i höga doser njurar och röda blodkroppsp parametrar hos mus, råttor, 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 normotoniska neonatala och juvenila råttor orsakade kandesartan minskad kroppsvikt och hjärtvikt. Liksom hos vuxna djur anses dessa effekter bero på kandesartans farmakologiska effekt. Vid den lägsta dosen på 10 mg/kg var exponeringen för kandesartan mellan 12 och 78 gånger högre än de nivåer som man fann hos barn i åldern 1 till <6 år som fick kandesartancilexetil i en dos på 0,2 mg/kg och 7 till 54 gånger högre än de nivåer som man fann hos barn i åldern 6 till <17 år som fick kandesartancilexetil i en dos på 16 mg. Eftersom ingen observerad effektnivå identifierades i dessa studier är säkerhetsmarginalen för effekter på hjärtvikt och den kliniska relevansen av dessa fynd 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 har en viktig roll vid njurutvecklingen *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 förändra den normala njurutvecklingen. Därför ska barn under 1 års ålder inte få kandesartan (se avsnitt 4.3).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Dibutylsebakat  
Natriumlaurylsulfat  
Hydroxipropylcellulosa  
Karmelloskalcium  
Magnesiumstearat  
Röd järnoxid (E172) - (endast 8 mg, 16 mg och 32 mg tabletter)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister PVC/PVDC/Aluminium  
Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletter i en kartong.

Candesartan Krka 4 mg, 8 mg och 16 mg tabletter:  
Polyeten (HDPE) tablettburk med en säkerhetsförseglad polypropylenförlutning (PP): 250 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

4 mg: 28874

8 mg: 28875

16 mg: 28876

32 mg: 28877

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21.05.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 29.12.2015

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.3.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).