

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atacand 4 mg tabletti  
Atacand 8 mg tabletti  
Atacand 16 mg tabletti  
Atacand 32 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

4 mg: Yksi tabletti sisältää 4 mg kandesartaanisileksiiliä  
8 mg: Yksi tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksiiliä  
16 mg: Yksi tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksiiliä  
32 mg: Yksi tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksiiliä

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

4 mg: Yksi tabletti sisältää 93,4 mg laktoosimonohydraattia  
8 mg: Yksi tabletti sisältää 89,4 mg laktoosimonohydraattia  
16 mg: Yksi tabletti sisältää 80,7 mg laktoosimonohydraattia  
32 mg: Yksi tabletti sisältää 161,5 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

4 mg: Pyöreä (halkaisija 7 mm), valkoinen tabletti, jossa jakouurre ja merkintä A/CF toisella puolella ja merkintä 004 toisella puolella.

8 mg: Pyöreä (halkaisija 7 mm), hennon vaaleanpunainen tabletti, jossa jakouurre ja merkintä A/CG toisella puolella ja merkintä 008 toisella puolella.

16 mg: Pyöreä (halkaisija 7 mm), vaaleanpunainen tabletti, jossa jakouurre ja merkintä A/CH toisella puolella ja merkintä 016 toisella puolella.

32 mg: Pyöreä (halkaisija 9,5 mm), vaaleanpunainen tabletti, jossa jakouurre ja merkintä A/CL toisella puolella ja merkintä 032 toisella puolella.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Atacandilla on seuraavat käyttöaiheet:

- aikuisten primaarisen hypertension hoito
- 6 – < 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito
- aikuisten sydämen vajaatoiminnan ja vasemman kammion heikentyneen systolisen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktio  $\leq 40\%$ ) hoito jos potilas ei siedä ACE:n estäjiä tai ACE:n estäjän lisänä, kun potilaalla on symptomaattinen sydämen vajaatoiminta optimaalisesta

hoidosta huolimatta ja kun potilas ei siedä mineralokortikoidireseptorin antagonisteja (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus hypertensiossa

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

### *Iäkkäät*

Erityistä aloitusannoksen sovittamista ei tarvita.

### *Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Mustaihoiset potilaat*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

Suosittelu aloitusannos 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), Atacand-hoito pitää aloittaa

lääkärin tarkassa valvonnassa ja on harkittava edellä kuvattua tavanomaista aloitusannosta pienempää aloitusannosta (ks. kohta 4.4).

Atacandia ei ole tutkittu lapsilla, joiden glomerulusten suodatusnopeus on pienempi kuin 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).

#### *Alle 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.
- Atacandin käyttö on vasta-aiheista alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

#### Annostus sydämen vajaatoiminnassa

Atacandin suositeltava aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa tavoiteannokseen 32 mg kerran vuorokaudessa (maksimiannos) tai suurimpaan siedettyyn annokseen siten, että annos kaksinkertaistetaan aina aikaisintaan kahden viikon välein (ks. kohta 4.4). Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioinnin tulee aina sisältää munuaisten toiminnan tarkistaminen, johon kuuluu seerumin kreatiniinin ja kaliumin seuranta. Atacand-valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintahoidojen kanssa, mukaan lukien ACE:n estäjät, beetasalpaajat, diureetit ja digitalis tai näiden lääkevalmisteiden yhdistelmät. Atacand-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 Atacand-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 tai potilaita, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia, munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta.

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Antotapa

Suun kautta.

Atacand otetaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys kandesartaanisileksitiilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi.

Alle 1 vuoden ikäiset lapset (ks. kohta 5.3).

Atacand-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

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

##### Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

##### Pediatriset potilaat, mukaan lukien pediatriset potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Atacandia ei ole tutkittu lapsilla, joiden glomerulusten suodatusnopeus on pienempi kuin 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohta 4.2).

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

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

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

##### Hemodialyysi

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

##### Munuaisvaltimon ahtauma

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

### Munuaisensiirto

Atacand-valmisteen käytöstä potilaille, joille on tehty munuaisensiirto, on vain rajoitetusti kliinistä näyttöä.

### Hypotensio

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

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

### 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 Atacandia ei suositella tällaisille potilaille.

### Hyperkalemia

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

Atacand-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 Atacandin 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 AT II-reseptorin salpaajien kohdalla ei voida sulkea pois. Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

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

Atacand sisältää laktoosia. Tätä valmistetta ei tule käyttää potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos (nk. ”LAPP-hypolaktasia”) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

### Raskaus

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

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).

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

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

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

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

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

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

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

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

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

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

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen 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 hyperkalemiata). (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 Atacand -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Atacand -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia kandesartaanin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. On kuitenkin otettava huomioon, että joskus Atacand-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 plasebolla (3,2 %).

Kliinisistä hypertensiotutkimuksista tehdyssä tulosyhteenvedossa haittareaktiot määritettiin kandesartaanisileksiitiliin 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.

Kohdan 4.8 kaikissa taulukoissa käytetyt esiintyvyydet ovat seuraavat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin

harvinainen (< 1/10 000).

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintyvyys</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	Heitehuimaus/huimaus, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
	Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, maksan epänormaali toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin harvinainen	Angioödeema, 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 Atacandilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia tavanomaisten laboratoriomääritysten tuloksiin. Hemoglobiiniarvojen lievää laskua on esiintynyt aivan kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjien käytön yhteydessä. Atacandia saavien potilaiden laboratoriarvojen 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 kandesartaanisileksiiliin 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

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

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

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

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalemia
	Hyvin harvinainen	Hyponatremia
Hermosto	Hyvin harvinainen	Heitehuimaus, päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, maksan epänormaali toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin harvinainen	Angioödeema, 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 Atacandilla. Seerumin kreatiniinin ja kaliumin säännöllistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

### Hoito

Oireenmukainen hoito tulisi aloittaa, jos symptomaattista hypotensiota ilmaantuu. Elintoimintoja tulisi seurata. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei auta, lisätään plasman tilavuutta esim. isotonisella 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 merkittävä osa verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja muiden kardiovaskulaaristen sairauksien patofysiologiassa. Sillä on myös merkitys pääte-elinten hypertrofian ja vaurioiden patogeenisissä. Angiotensiini II:n tärkeimmät fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan ja veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyyppi 1 (AT<sub>1</sub>) reseptorin välityksellä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kandesartaani ei estä angiotensiinikonvertaasia (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin eikä vahvista bradykiniinin eikä substanssi P:n vaikutuksia. Kandesartaania ja ACE:n estäjiä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksitiiliä käyttäneillä oli vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä käyttäneillä. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. Angiotensiini II (AT<sub>1</sub>)-reseptorien salpaaminen lisää annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoa 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 kandesartaanisileksitiiliannoksen 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 kandesartaanisileksitiili aikaansaa tehokkaan ja tasaisen verenpaineen laskun 24 tunnin ajaksi; annosten välillä todettavan suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Kandesartaanin ja losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta ja siedettävyyttä verrattiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 268 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta. 32 mg kandesartaanisileksitiiliä kerran vuorokaudessa annettuna alensi verenpainetta (systolinen/diastolinen) 13,1/10,5 mmHg ja 100 mg losartaania kerran vuorokaudessa annettuna 10,0/8,7 mmHg (ero 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

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

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

Kandesartaani lisää munuaisten verenkiertoa eikä sillä joko ole vaikutusta glomerulusten suodattumisnopeuteen tai se lisää sitä, jolloin munuaisten verisuonivastus ja filtraatiofraktio pienenevät. Kolme kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin II -tyypin diabetes mellitusta ja mikroalbuminuriaa sairastavia verenpainepotilaita, kandesartaanisileksitiili vähensi virtsaan erittyvää albumiinin määrää (albumiini/kreatiini 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 kardiovaskulaarisairastavuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), johon osallistui 4 937 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa vanhuspotilasta (ikä 70-89 vuotta; 21 %  $\geq$  80 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,  $p = 0,19$ ).

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 estäjiä tai angiotensiini II –reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

#### 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. Ensimmäisenä analyysimenetelmänä käytettiin systolisen verenpaineen muutosta annoksen funktiona kuvaavan käyrän kulmakerrointa. 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 kandesartaanisileksitiilia 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 lumelääkeellä. Alle 50 kg:n painoisten lasten enimmäisvaste eli verenpaineen alenema saavutettiin 8 mg:n annoksella ja yli 50 kg:n painoisten lasten enimmäisvaste saavutettiin 16 mg:n annoksilla. Tämän jälkeen vaikutus tasaantui.

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

#### Sydämen vajaatoiminta

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

Tähän plasebokontrolloituun, kaksoissokkoutettuun tutkimusohjelmaan osallistui potilaita, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA II-IV), ja se koostui kolmesta erillisestä tutkimuksesta. CHARM-Alternative-tutkimukseen ( $n=2\ 028$ ) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $\leq 40\ %$  ja jotka eivät saaneet ACE:n estäjiä siedettävyysongelmien (lähinnä yskän, 72 %) takia, CHARM-Added-tutkimukseen ( $n=2\ 548$ ) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $\leq 40\ %$  ja jotka saivat ACE:n estäjiä, ja CHARM-Preserved-tutkimukseen ( $n=3\ 023$ )

osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli > 40 %. Potilaat, joiden sydämen vajaatoiminnan hoito oli lähtötilanteessa optimaalinen, satunnaistettiin saamaan plaseboa tai kandesartaanisileksiiliä (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 kandesartaanisileksiiliä (89 %), saivat 32 mg:n tavoiteannosta.

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Oraalisen annon jälkeen kandesartaanisileksiitili muuttuu aktiiviseksi lääkeaineeksi kandesartaaniksi. Kandesartaanin oraaliliuoksen absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 %. Tablettimuodon suhteellinen hyötyosuus verrattuna samanlaiseen oraaliliuokseen on noin 34 %, jossa on hyvin vähän vaihtelua. Tabletin absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan siten 14 %. Keskimääräinen kandesartaanin huippupitoisuus seerumissa ( $C_{\max}$ ) saavutetaan 3–4 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Terapeuttisella annosvälillä kandesartaanin pitoisuudet seerumissa nousevat lineaarisesti annosta nostettaessa. Kandesartaanin farmakokinetikassa 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  $^{14}\text{C}$  kandesartaanisileksiitili-annoksesta 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 nuorissa. Kuitenkin verenpainevaste ja haittavaikutusten esiintyminen yhden Atacand annoksen 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 sairastavista potilaista mitatut  $C_{\max}$  -arvot suurenevät 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 suurenevät 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-elimen toksisuutta. Prekliinisissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla suuret annokset kandesartaania vaikuttivat munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulaarinen laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonneet plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet) voivat olla seurausta verenpaineen alentumisen vuoksi muuttuneesta munuaisten läpivirtauksesta. Kandesartaani indusoi lisäksi jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa. Näiden muutosten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista. Käytettäessä kandesartaania terapeuttisina annoksina ihmisille munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla 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 määritely 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 Atacand-valmistetta ei pidä antaa alle 1-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Karmelloosikalsium  
Hydroksipropyylise lluloosa  
Rautaoksidi, CI 77491 (E172) (vain 8 mg, 16 mg ja 32 mg tableteissa)  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Maissitärkkelys  
Makrogoli

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC-läpipainopakkaus: 7, 14, 15, 15 x 1 (yksittäispakattu), 20, 28, 30, 30 x 1 (yksittäispakattu), 50, 50 x 1 (yksittäispakattu), 56, 90, 98, 98 x 1 (yksittäispakattu), 100 tai 300 tablettia.

HDPE-purkki: 100 tai 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Atacand 4 mg: 12918  
Atacand 8 mg: 12919  
Atacand 16 mg: 12920  
Atacand 32 mg: 19355

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

Atacand 4 mg:



Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.10.1997  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.4.2012

Atacand 8 mg:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.10.1997  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.4.2012

Atacand 16 mg:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.10.1997  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.4.2012

Atacand 32 mg:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.9.2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.4.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.11.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla FIMEA:n kotisivuilta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atacand 4 mg tablett  
Atacand 8 mg tablett  
Atacand 16 mg tablett  
Atacand 32 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

4 mg: En tablett innehåller 4 mg kandesartancilexetil  
8 mg: En tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil  
16 mg: En tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil  
32 mg: En tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil

Hjälpämne med känd effekt

4 mg: En tablett innehåller 93,4 mg laktosmonohydrat  
8 mg: En tablett innehåller 89,4 mg laktosmonohydrat  
16 mg: En tablett innehåller 80,7 mg laktosmonohydrat  
32 mg: En tablett innehåller 161,5 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

4 mg: Rund (diameter 7 mm), vit tablett med brytskåra och märkningen A/CF på den ena sidan och 004 på den andra sidan.

8 mg: Rund (diameter 7 mm), ljusrosa tablett med brytskåra och märkningen A/CG på den ena sidan och 008 på den andra sidan.

16 mg: Rund (diameter 7 mm), rosa tablett med brytskåra och märkningen A/CH på den ena sidan och 016 på den andra sidan.

32 mg: Rund (diameter 9,5 mm), rosa tablett med brytskåra och märkningen A/CL på den ena sidan och 032 på den andra sidan.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Atacand är avsett för

- 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 patienten inte tolererar ACE-hämmare eller som tilläggsbehandling till ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt trots optimal standardbehandling och när patienten inte tolererar mineralkortikoidreceptor-antagonister (se avsnitten 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

## 4.2 Doser och administreringsätt

### Dosering vid hypertoni

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

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

### *Äldre*

Ingen särskild justering av startdosen är nödvändig.

### *Patienter med intravaskulär hypovolemi*

En initial dos på 4 mg kan övervägas för patienter med ökad risk för hypotension, såsom patienter med hypovolemi (se avsnitt 4.4).

### *Nedsatt njurfunktion*

Startdosen är 4 mg för patienter med nedsatt njurfunktion, liksom för patienter i hemodialys. Dosen ska titreras efter det kliniska svaret. Erfarenheterna av användning av Atacand hos patienter med mycket allvarlig njurfunktionsnedsättning eller njursvikt i terminalfas (kreatininclearance  $< 15$  ml/min) är begränsade (se avsnitt 4.4).

### *Nedsatt leverfunktion*

En initial dos på 4 mg en gång dagligen rekommenderas för patienter med lindrig till medelsvår leverfunktionsnedsättning. Dosen kan anpassas efter det kliniska svaret. Atacand är kontraindicerat för patienter med svår leverfunktionsnedsättning och/eller kolestas (se avsnitten 4.3 och 5.2).

### *Svarta patienter*

Den blodtryckssänkande effekten av kandesartan är mindre uttalad hos svarta än hos icke-svarta patienter. Detta innebär att svarta patienter kan behöva högre Atacanddoser än normalt samt annan samtidig behandling 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.

- Patienter som väger  $< 50$  kg: För patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll kan dosen ökas till högst 8 mg en gång dagligen.
- Patienter som väger  $\geq 50$  kg: För 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 misstänkt minskad intravaskulär vätskevolym (t.ex. patienter som får behandling med diuretika, särskilt patienter med nedsatt njurfunktion) ska behandling med Atacand initieras under noggrann medicinsk övervakning, och en lägre startdos än den ovan beskrivna vanliga startdosen ska övervägas (se avsnitt 4.4).

Atacand har inte studerats hos barn med en glomerulär filtrationshastighet på  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (se avsnitt 4.4).

#### *Svarta pediatriiska patienter:*

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

#### *Barn under 1 års till < 6 års ålder:*

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

### Dosering vid hjärtsvikt

Den rekommenderade initiala dosen av Atacand är 4 mg en gång dagligen. Upptitrering till måldosen 32 mg en gång dagligen (maxdos) eller till den högsta tolererade dosen görs genom att dubbla dosen i intervall om minst två veckor (se avsnitt 4.4). Utvärdering av patienter med hjärtsvikt ska alltid innefatta bedömning av njurfunktion inklusive kontroll av serumkreatinin och serumkalium. Atacand kan administreras samtidigt med andra läkemedel mot hjärtsvikt, inklusive ACE-hämmare, betablockerare, diuretika och digitalis eller en kombination av dessa läkemedel. Atacand kan administreras samtidigt med en ACE-hämmare till patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling för hjärtsvikt, när mineralkortikoidreceptorantagonister inte tolereras. Samtidig användning av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum och Atacand rekommenderas inte och kan övervägas endast efter en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1).

#### *Särskilda patientpopulationer*

Ingen justering av startdosen är nödvändig för äldre patienter eller patienter med intravaskulär hypovolemi, nedsatt njurfunktion eller lindrig till medelsvår leverfunktionsnedsättning.

#### *Pediatriisk population*

Säkerhet och effekt för Atacand för barn i åldern från födelsen till 18 år har inte fastställts vid behandling av hjärtsvikt. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Oral användning.

Atacand ska tas en gång dagligen med eller utan mat.

Kandesartans biotillgänglighet påverkas inte av födointag

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot kandesartancilexetil eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitten 4.4 och 4.6).

Svår leverfunktionsnedsättning och/eller kolestas.

Barn under 1 års ålder (se avsnitt 5.3).

Samtidig användning av Atacand och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitten 4.5 och 5.1).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och njurfunktion, elektrolyter och blodtryck ska kontrolleras frekvent och noggrant. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnephropati.

##### Nedsatt njurfunktion

Liksom med andra läkemedel som inhiberar RAAS kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos känsliga patienter som får behandling med Atacand.

När Atacand ges till patienter med hypertoni och nedsatt njurfunktion rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium- och serumkreatininnivåerna. Erfarenheterna av användning av Atacand hos patienter med mycket allvarlig njurfunktionsnedsättning eller njursvikt i terminalfas (kreatinin-clearance < 15 ml/min) är begränsade. Hos dessa patienter ska Atacand titreras försiktigt med noggrann monitorering av blodtryck.

Uppföljningen av patienter med hjärtsvikt ska inkludera regelbundna kontroller av njurfunktionen, speciellt hos patienter i åldern 75 år eller äldre och patienter med nedsatt njurfunktion. Under dosupptitrering av Atacand rekommenderas kontroller av serumkreatinin och serumkalium. Kliniska studier av hjärtsvikt inkluderade inte patienter med ett serumkreatinin > 265 µmol/liter (> 3 mg/dl).

##### Pediatrisk population, inklusive pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

Risken för biverkningar, i synnerhet hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), kan öka när Atacand används i kombination med en ACE-hämmare.

Trippelkombinationen bestående av en ACE-hämmare, en mineralkortikoidreceptorantagonist och kandesartan rekommenderas inte heller. Dessa kombinationer får användas endast under övervakning av en specialist, och njurfunktion, elektrolyter och blodtryck ska kontrolleras frekvent och noggrant.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnephropati.

##### Hemodialys

Vid dialys kan blodtrycket vara särskilt känsligt för AT<sub>1</sub>-receptorblockad på grund av minskad plasmavolym och aktivering av RAAS. Atacand ska därför titreras försiktigt med noggrann monitorering av blodtrycket hos patienter i hemodialys.

##### Njurartärstenos

Läkemedel som påverkar RAAS, inklusive angiotensin II-receptorblockerare, kan öka blodurea och serumkreatinin hos patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos hos patienter med endast en kvarvarande njure.

##### Njurtransplantation

Det finns endast begränsad klinisk erfarenhet av användning av Atacand hos patienter som genomgått njurtransplantation.

### Hypotension

Hypotension kan uppkomma hos hjärtsviktpatienter som får behandling med Atacand. Detta tillstånd kan också uppkomma hos personer med hypertoni och samtidig intravaskulär hypovolemi, t.ex. hos patienter som får behandling med höga doser diuretika. Försiktighet ska iaktas vid terapistart, och hypovolemin ska om möjligt korrigeras.

För barn med misstänkt minskad intravaskulär vätskevolym (t.ex. patienter som får behandling med diuretika, särskilt patienter med nedsatt njurfunktion) ska behandling med Atacand initieras under noggrann medicinsk övervakning, och en lägre startdos än den ovan beskrivna vanliga startdosen ska övervägas (se avsnitt 4.2).

### Anestesi och kirurgi

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

### Aorta- och mitralisklaffstenos (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Liksom med andra vasodilatorer ska försiktighet iaktas vid behandling av patienter med hemodynamiskt betydelsefull aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

### Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på behandling med blodtrycks-sänkande läkemedel som verkar genom blockad av RAAS, och därför rekommenderas Atacand inte för dessa patienter.

### Hyperkalemi

Samtidig behandling med Atacand 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 ska ske vid behov.

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

### Allmänt

Hos patienter vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen beror på aktiviteten i RAAS (t.ex. patienter med svår kongestiv 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 angiotensin II-receptorblockerare. 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.

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

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorblockerare ska inte påbörjas under graviditet. Patienter som använder läkemedel av denna typ och som planerar graviditet ska byta till ett alternativt blodtrycks-

sänkande läkemedel som är säkert att använda även under graviditet, såvida inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig. När graviditet konstateras ska behandling med angiotensin II-receptorblockerare omedelbart avbrytas och, vid behov, alternativ behandling sättas in (se avsnitten 4.3 och 4.6).

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

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Följande substanser har undersökts i kliniska farmakokinetiska studier: hydroklortiazid, warfarin, digoxin, perorala antikonceptionsmedel (t.ex. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin och enalapril. Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner med dessa läkemedel har konstaterats.

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

Reversibel ökning av serumkoncentrationen och toxiciteten av litium har rapporterats i samband med samtidig tillförsel av litium och ACE-hämmare. En liknande effekt kan inträffa vid användning av angiotensin II-receptorblockerare. Användning av kandesartan tillsammans med litium rekommenderas inte. Om kombinationen visar sig nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av serumlitiumnivåerna.

En försvagning av den blodtryckssänkande effekten av angiotensin II-receptorblockerare kan uppstå om de administreras samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (s.k. NSAID-preparat, t.ex. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra [ $> 3$  g/dag] och icke-selektiva NSAID-preparat).

Liksom med ACE-hämmare ökar samtidig användning av angiotensin II-receptorblockerare och NSAID-preparat risken för försämrad njurfunktion och kan leda till akut njursvikt och ökning av serumkalium, speciellt hos patienter med befintlig njurfunktionsnedsättning. Kombinationen ska ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna ska hydreras adekvat, och övervakning av njurfunktionen vid initiering av kombinationsbehandlingen och periodvis efteråt ska övervägas.

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

##### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Angiotensin II-receptorblockerare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-receptorblockerare är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitten 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. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data beträffande risken med

angiotensin II-receptorblockerare, men det kan finnas likartade risker med användning av dessa läkemedel som med ACE-hämmare. Patienter som använder angiotensin II-receptorblockerare och som planerar graviditet ska byta till ett alternativt blodtryckssänkande läkemedel som är säkert att använda även under graviditet, såvida inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig. När graviditet konstateras ska behandling med angiotensin II-receptorblockerare omedelbart avbrytas och, vid behov, alternativ behandling sättas in.

Det är känt att exponering för angiotensin II-receptorblockerare under andra och tredje trimestern har toxiska effekter på fosterutvecklingen (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, långsammare skullförbening) och hos nyfödda (njursvikt, hypotension och hyperkalemi kan förekomma) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorblockerare har skett under graviditetens andra och tredje trimester rekommenderas ultraljudsundersökning av fostrets njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorblockerare ska observeras noga med avseende på hypotension (se avsnitten 4.3 och 4.4).

#### Amning

Eftersom det inte finns några data avseende användning av Atacand under amning rekommenderas inte Atacand. Andra behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil under amning är att föredra. Detta gäller speciellt vid amning av nyfödda eller prematurt födda barn.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier av effekten av kandesartan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Det bör dock beaktas att yrsel eller trötthet ibland kan uppträda under behandling med Atacand.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Behandling av hypertoni

I kontrollerade kliniska studier var de rapporterade biverkningarna lindriga och övergående. Dosen eller patientens ålder påverkade inte biverkningsfrekvensen. Andelen patienter som avslutade behandlingen på grund av biverkningar var liknande med kandesartancilexetil (3,1 %) som med placebo (3,2 %).

I poolade analyser av data från kliniska prövningar med patienter med hypertension definierades biverkningarna som relaterade till användning av kandesartancilexetil om incidensen av biverkningarna var 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 från data om läkemedlet efter godkännande för försäljning.

De biverkningsfrekvenser som genomgående används i tabellerna i avsnitt 4.8 är följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
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



<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
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, utslag, urtikaria, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Ryggsmärta, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

### *Laboratoriefynd*

Generellt observerades ingen kliniskt betydelsefull inverkan av Atacand på vanliga laboratorievärden. Liksom med andra hämmare av RAAS har små sänkningar av hemoglobinvärdet setts. Ingen rutinövervakning av laboratorievärden behövs vanligen för patienter som får Atacand. Dock rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium och -kreatinivåerna för patienter med nedsatt njurfunktion.

### Pediatrik population

Kandesartancilexetils säkerhet övervakades hos 255 barn och ungdomar i åldern 6 till < 18 år med hypertoni i en 4 veckor lång klinisk effektstudie och en 1 år lång öppen studie (se avsnitt 5.1). Hos barn låg biverkningsfrekvensen inom området vanliga/mindre vanliga biverkningar i fråga om nästan alla organsystem. Även om biverkningarnas art och svårighetsgrad liknar dem hos vuxna (se tabell ovan) är frekvensen av alla biverkningar högre hos barn och ungdomar. Detta gäller särskilt följande biverkningar:

- huvudvärk, yrsel och infektioner i övre luftvägarna är mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) hos barn och vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) hos vuxna
- hosta är mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ) hos barn och mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ) hos vuxna
- utslag är vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) hos barn och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) 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 är vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och smärta i orofarynx är mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ) hos barn, men ingen av dessa biverkningar rapporterades hos vuxna. Dessa är dock tillfälliga och vanligt förekommande symtom under barndomen.

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

### Behandling av hjärtsvikt

Biverkningsprofilen för Atacand hos vuxna hjärtsviktpatienter stämde överens med läkemedlets farmakologiska egenskaper och patienternas hälsotillstånd. I ett kliniskt program (CHARM), där Atacand i doser upp till 32 mg (n = 3 803) jämfördes med placebo (n = 3 796), avbröt 21,0 % i kandesartancilexetilgruppen och 16,1 % i placebogrupperna behandlingen på grund av biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var hyperkalemi, hypotension och nedsatt njurfunktion. Dessa biverkningar var vanligare hos patienter som var äldre än 70 år, diabetiker eller patienter som fick andra läkemedel som påverkar RAAS, i synnerhet en ACE-hämmare och/eller spironolakton.

Nedanstående tabell visar biverkningar från kliniska prövningar och från data som samlats in efter godkännande för försäljning.

<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
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Angioödem, utslag, urtikaria, pruritus
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Ryggsmärta, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Vanliga	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

#### *Laboratoriefynd*

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Ur farmakologisk synpunkt är de viktigaste symtomen på överdosering sannolikt symtomatisk hypotension och yrsel. I enskilda fall av överdosering (upp till 672 mg kandesartancilexetil) tillfrisknade vuxna patienter utan komplikationer.

### Behandling

Om symtomatisk hypotension uppträder ska symtomatisk behandling samt övervakning av vitala funktioner inledas. Patienten ska ligga på rygg med benen upphöjda. Om detta inte är tillräckligt ska 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-receptorblockerare (ARBs), ATC-kod: C09CA06

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamisk effekt

Kandesartancilexetil är en prodrug avsedd för peroral administrering. Den omvandlas till den aktiva substansen, kandesartan, via esterhydrolys i samband med absorption från gastrointestinkanalen. Kandesartan är en angiotensin II-receptorblockerare som binder selektivt till AT<sub>1</sub>-receptorer. Bindningen är stark och dissociationen från receptorn sker långsamt. Kandesartan har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan hämmar inte angiotensinkonvertas (ACE), som omvandlar angiotensin I till angiotensin II och bryter ner bradykinin. Kandesartan påverkar inte ACE och förstärker inte effekterna av bradykinin eller substans P. I kliniska studier där kandesartan jämfördes med ACE-hämmare förekom hosta i mindre utsträckning hos patienter som fått behandling med kandesartancilexetil än hos patienter som fått ACE-hämmare. Kandesartan binds inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för den kardiovaskulära regleringen. Blockeringen av angiotensin II (AT<sub>1</sub>)-receptorerna medför en dosberoende ökning av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och angiotensin II och en minskning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Hypertoni

Vid behandling av hypertoni förorsakar kandesartan en dosberoende, långvarig reduktion av det arteriella blodtrycket. Den blodtryckssänkande effekten beror på minskat systemiskt perifert motstånd, utan reflektorisk ökning av hjärtfrekvensen. Inga tecken på allvarlig eller akut hypotension efter den initiala dosen av kandesartan har setts, och inte heller någon s.k. reboundeffekt efter utsättande av behandlingen.

Den blodtryckssänkande effekten inträder vanligen inom 2 timmar efter en oral engångsdos av kandesartancilexetil. Vid kontinuerlig behandling erhålls vanligtvis merparten av blodtryckssänkningen inom fyra veckor med alla doser, och effekten kvarstår vid långtidsbehandling. Enligt en metaanalys var den genomsnittliga tilläggs effekten liten vid dosökning från 16 mg till 32 mg en gång per dag. På grund av individuella variationer kan dock en dosökning ge en effekt som är större än den genomsnittliga hos en del patienter. Kandesartancilexetil givet en gång dagligen ger en effektiv och jämn blodtryckssänkning som kvarstår i 24 timmar, och skillnaden mellan högsta och lägsta effekt vid olika doser är liten. Den blodtryckssänkande effekten och tolerabiliteten av kandesartan och losartan jämfördes i två randomiserade, dubbelblinda studier, omfattande totalt 1 268 patienter med lindrig till medelsvår hypertoni. Blodtryckssänkningen (systoliskt/diastoliskt) var 13,1/10,5 mmHg med kandesartancilexetil 32 mg en gång dagligen och 10,0/8,7 mmHg med losartan 100 mg en gång dagligen (skillnaden 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 RAAS har en mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos svarta patienter (som vanligtvis har låga reninnivåer) än hos icke-svarta patienter. Detta gäller även för kandesartan. I en öppen klinisk prövning, omfattande 5 156 patienter med diastolisk hypertoni, var blodtrycks-sänkningen under kandesartanbehandlingen signifikant lägre hos svarta än hos icke-svarta patienter (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Kandesartan ökar det renala blodflödet och påverkar inte, alternativt ökar, den glomerulära filtrations-hastigheten, medan renala kärlmotståndet och filtrationsfraktionen minskar. I en tre månader lång klinisk studie på hypertoni-patienter med diabetes mellitus typ 2 och mikroalbuminuri minskade kandesartancilexetil albuminutsöndringen i urin (albumin/kreatininkvot, genomsnitt 30 %, 95 % konfidensintervall (KI): 15–42 %). Det finns för närvarande inga uppgifter om 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 (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) med 4 937 äldre patienter (70–89 år; 21 %  $\geq$  80 år) med lindrig till medelsvår hypertoni och vars blodtryck hade följts i 3,7 år i medeltal. Patienterna erhöll kandesartancilexetil eller placebo, vid behov tillsammans med en annan antihypertonibehandling. Blodtrycket sjönk från 166/90 mmHg till 145/80 mmHg i kandesartangruppen och från 167/90 mmHg 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 per 1 000 patientår i kandesartangruppen jämfört med 30,0 händelser per 1 000 patientår i kontrollgruppen (relativ risk 0,89, 95 % KI 0,75–1,06,  $p = 0,19$ ).

I 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]) undersöktes samtidig användning av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter som tidigare hade haft kardiovaskulära eller cerebrovaskulära sjukdomar eller typ 2-diabetes och som uppvisade tecken på skador i målorganet. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant gynnsam effekt på renala eller kardiovaskulära resultat eller mortalitet, men en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotension observerades jämfört med monoterapi. Då de farmakodynamiska egenskaperna hos andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare är likartade är dessa resultat relevanta även för dem.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska 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 och kronisk njursjukdom eller kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogruppen, och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotension och nedsatt njurfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

#### Pediatrisk population – hypertoni

Kandesartans blodtryckssänkande effekter utvärderades hos barn i åldern 1 till < 6 år och 6 till < 17 år med hypertoni i två randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier med 4 veckors dosintervall.

Bland barn i åldern 1 till < 6 år randomiserades 93 patienter, varav 74 % hade njursjukdom, till att få en oral suspension av kandesartancilexetil i doser om 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 respektive 5,2 mmHg till 12,0 respektive 11,1 mmHg från utgångsvärdet med alla tre doserna av kandesartancilexetil. Eftersom det inte fanns någon placebogrupp i studien är den verkliga omfattningen av effekten på blodtrycket dock oviss, vilket gör en slutgiltig bedömning av nytta-riskförhållandet svår i denna åldersgrupp.

Bland 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. För patienter som vägde < 50 kg var doserna av kandesartancilexetil 2, 8 eller 16 mg en gång dagligen. För patienter 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 position med 6,6 mmHg ( $p = 0,0029$ ) 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 position ( $p = 0,0992$ ) från utgångsvärdet. Trots den stora placeboeffekten gav alla individuella doser av kandesartan (och alla poolade doser) en signifikant bättre effekt än placebo. Maximalt svar när det gällde sänkning av blodtrycket hos barn under respektive över 50 kg uppnåddes vid doserna 8 mg respektive 16 mg, och effekten planade därefter ut.

Av dem som rekryterades till studien var 47 % svarta 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 svarta patienter jämfört med icke-svarta patienter.

### Hjärtsvikt

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

Detta placebokontrollerade, dubbelblinda studieprogram, inkluderande patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV), utgjordes av tre separata studier: CHARM-Alternative ( $n = 2\ 028$ ) som inkluderade patienter med en ejektionsfraktion i vänster kammare (LVEF) på  $\leq 40$  % och som inte fick 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 p.g.a. kronisk hjärtsvikt signifikant med kandesartan i jämförelse med placebo; riskkvot (*hazard ratio*, HR; ett mått på sannolikheten för en negativ händelse) 0,77 (95 % KI: 0,67–0,89;  $p < 0,001$ ). Detta motsvarar en relativ riskreduktion på 23 %. Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 33,0 % (95 % KI: 30,1–36,0) och av de patienter som fick placebo uppnådde 40,0 % (95 % KI: 37,0–43,1) detta effektmått, absolut skillnad 7,0 % (95 % KI: 11,2–2,8). 14 patienter behövde behandlas under studien 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: 0,70–0,92;  $p = 0,001$ ). Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 36,6 % (95 % KI: 33,7–39,7) och av de patienter som fick placebo uppnådde 42,7 % (95 % KI: 39,6–45,8) detta effektmått, absolut skillnad 6,0 % (95 % KI: 10,3–1,8). Både mortaliteten och morbiditeten (sjukhusinläggning p.g.a. kronisk 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 p.g.a. kronisk hjärtsvikt signifikant med kandesartan i jämförelse med placebo; HR 0,85 (95 % KI: 0,75–0,96; p = 0,011). Detta motsvarar en relativ riskreduktion på 15 %. Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 37,9 % (95 % KI: 35,2–40,6) och av de patienter som fick placebo uppnådde 42,3 % (95 % KI: 39,6–45,1) detta effektmått, absolut skillnad 4,4 % (95 % KI: 8,2–0,6). Tjugotre patienter behövde behandlas under studien 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: 0,78–0,98; p = 0,021). Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 42,2 % (95 % KI: 39,5–45,0) och av de patienter som fick placebo uppnådde 46,1 % (95 % KI: 43,4–48,9) detta effektmått, absolut skillnad 3,9 % (95 % KI: 7,8–0,1). 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 första sjukhusinläggning p.g.a. kronisk hjärtsvikt; HR 0,89 (95 % KI: 0,77–1,03, 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: 0,79–0,98; p = 0,018) samt i alla tre studierna; HR 0,91 (95 % KI: 0,83–1,00; p = 0,055).

De fördelaktiga effekterna av kandesartan på kardiovaskulär mortalitet och sjukhusinläggning p.g.a. kronisk hjärtsvikt var desamma 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 som rekommenderas i behandlingsriktlinjerna eller inte.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion (LVEF  $\leq$  40 %), minskar kandesartan det systemiska kärlnmotståndet och det pulmonella kapillärkiltrycket (PCW-trycket), ökar plasmareninaktiviteten och angiotensin II-koncentrationen samt minskar aldosteronnivåerna.

## 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 intag av 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 %. Den genomsnittliga maximala serumkoncentrationen ( $C_{max}$ ) av kandesartan uppnås 3-4 timmar efter tablettintag. Serumkoncentrationerna av kandesartan ökar linjärt 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 plasmaproteiner (mer än 99 %). Den skenbara distributionsvolymen för kandesartan är 0,1 liter/kg.

Kandesartans biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

### Metabolism och eliminering

Kandesartan elimineras huvudsakligen oförändrat via urin och galla och endast i mindre utsträckning via metabolisering i levern (CYP2C9). Enligt tillgängliga interaktionsstudier påverkar kandesartan inte

isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4. Baserat på *in vitro*-data förväntas inga interaktioner uppstå *in vivo* med läkemedel vars metabolism är beroende av cytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Den terminala halveringstiden för kandesartan är i genomsnitt 9 timmar. Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering.

Totalt plasmaclearance för kandesartan 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 radioaktivt <sup>14</sup>C-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) är  $C_{max}$  och AUC för kandesartan ca 50 % respektive 80 % högre än hos yngre patienter. Blodtryckssvaret och biverkningsfrekvensen efter en given dos av Atacand är dock likartade i båda grupperna (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med lindrig till medelsvår njurfunktionsnedsättning ökade  $C_{max}$  och AUC vid upprepad dosering med ca 50 % respektive 70 %, men halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) var oförändrad jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning ökade  $C_{max}$  och AUC med 50 % respektive 110 %. Den terminala  $t_{1/2}$  för kandesartan blev ungefär fördubblad hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning. Hemodialysbehandlade patienter hade likartad AUC för kandesartan som patienter med svår njurfunktionsnedsättning.

I två studier, som båda inkluderade patienter med lindrig till medelsvår leverfunktionsnedsättning, 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 svår leverfunktionsnedsättning.

#### Pediatrik 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.

I gruppen 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 clearancedata har samlats in, och därför är en eventuell korrelation mellan clearance och vikt/ålder i denna population okänd.

I gruppen barn i åldern 6 till < 17 år fick 22 barn en 16 mg tablett som engångsdos. 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 clearancedata 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 systemisk toxicitet eller målorgantoxicitet vid kliniskt relevanta doser. I prekliniska studier påverkade kandesartan i höga doser njurar och röda blodkroppsp parametrar hos mus, råtta, hund och apa. Kandesartan förorsakade en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan förorsakade påverkan på njurarna (såsom interstitiell nefrit, distension av tubuli, tubulär basofili; ökade plasmakoncentrationer av urea och kreatinin), vilket kan vara en följd av den blodtryckssänkande effekten, som leder till att njurperfusionen ändras. Dessutom medförde kandesartan hyperplasi/hypertrofi på juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar ansågs bero på kandesartans farmakologiska egenskaper. Vid användning av

kandesartan i terapeutiska doser hos människa verkar hyperplasi/hypertrofi av renala juxtaglomerulära celler inte ha någon relevans.

I prekliniska studier på normotona 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 12–78 gånger högre än de nivåer som konstaterades hos barn i åldern 1 till < 6 år som fick kandesartancilexetil i en dos på 0,2 mg/kg och 7–54 gånger högre än de nivåer som konstaterades hos barn i åldern 6 till < 17 år som fick kandesartancilexetil i en dos på 16 mg. I dessa studier fastställdes ingen nivå där ingen effekt kunde observeras, och därför är säkerhetsmarginalen för effekterna på hjärtvikt samt den kliniska relevansen av dessa fynd okänd.

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

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

Karcinogenicitet har inte kunnat påvisas.

Renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) har en avgörande effekt på njurutvecklingen *in utero*. Blockad av RAAS har visat sig leda till onormal njurutveckling hos mycket unga möss. Administrering av läkemedel som verkar direkt på RAAS kan förändra den normala njurutvecklingen. Därför ska barn under 1 års ålder inte få Atacand (se avsnitt 4.3).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Karmelloskalcium  
Hydroxipropylcellulosa  
Järnoxid, CI 77491 (E172) (endast i 8 mg, 16 mg och 32 mg tabletter)  
Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat  
Majsstärkelse  
Makrogol

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av PVC/PVDC: 7, 14, 15, 15 x 1 (endosförpackning), 20, 28, 30, 30 x 1 (endosförpackning), 50, 50 x 1 (endosförpackning), 56, 90, 98, 98 x 1 (endosförpackning), 100 eller 300 tabletter.

Burkar av HDPE: 100 eller 250 tabletter.



Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Tyskland

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

Atacand 4 mg: 12918  
Atacand 8 mg: 12919  
Atacand 16 mg: 12920  
Atacand 32 mg: 19355

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

Atacand 4 mg:  
Datum för det första godkännandet: 20.10.1997  
Datum för den senaste förnyelsen: 28.4.2012

Atacand 8 mg:  
Datum för det första godkännandet: 20.10.1997  
Datum för den senaste förnyelsen: 28.4.2012

Atacand 16 mg:  
Datum för det första godkännandet: 20.10.1997  
Datum för den senaste förnyelsen: 28.4.2012

Atacand 32 mg:  
Datum för det första godkännandet: 24.9.2004  
Datum för den senaste förnyelsen: 28.4.2012

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

04.11.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).