

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candemox 4 mg tabletit  
Candemox 8 mg tabletit  
Candemox 16 mg tabletit  
Candemox 32 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 4 mg kandesartaanisileksetiiliä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 70, 24 mg laktoosia (monohydraattina) ja enintään 0,003 mg (0,0001 mmol) natriumia.

Yksi tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksetiiliä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 66,09 mg laktoosia (monohydraattina) ja enintään 0,003 mg (0,0001 mmol) natriumia.

Yksi tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksetiiliä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 132,18 mg laktoosia (monohydraattina) ja enintään 0,006 mg (0,0003 mmol) natriumia.

Yksi tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksetiiliä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 264,35 mg laktoosia (monohydraattina) ja enintään 0,012 mg (0,0005 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

*4 mg tabletti:*

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus 4 ja toisella puolella jakouurre.

*8 mg tabletti:*

Vaaleanpunainen, täplikäs, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus 8 ja toisella puolella jakouurre.

*16 mg tabletti:*

Vaaleanpunainen, täplikäs, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus 16 ja toisella puolella jakouurre.

*32 mg tabletti:*

Vaaleanpunainen, täplikäs, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus 32 ja toisella puolella jakouurre.

Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Candemoxilla on seuraavat käyttöaiheet:

- Aikuisten primaarisen hypertension hoitoon
- 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

Candemoxin 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. Candemoxia voidaan myös antaa muiden verenpainetta alentavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Hydroklooritiatsidin lisäämisen hoitoon on osoitettu lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta yhdistettynä eri suuruisiin Candemox-annoksiin.

#### *Iäkkäät*

Erityistä aloitusannoksen sovittamista ei tarvita.

#### *Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia*

Potilaille, joilla on suurentunut hypotension vaara, kuten potilaat, joilla saattaa olla hypovolemia, 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 kandesartaanin käytöstä hyvin vaikeaa 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. Candemoxin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja/tai kolestaasia sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### *Mustaihoiset potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

6–<18-vuotiaat lapset ja nuoret:

Suosittelava aloitusannos on 4 mg kerran päivässä.

- Potilaat, joiden paino on < 50 kg: Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan, annos voidaan nostaa enintään 8 mg:aan kerran päivässä.
- Potilaat, joiden paino on ≥ 50 kg: Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan, annos voidaan nostaa 8 mg:aan kerran päivässä ja sen jälkeen tarvittaessa 16 mg:aan kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

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

Suurin osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta saavutetaan neljän viikon kuluessa.

Lapsilla, joilla voi olla pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus (esim. diureetteja käyttävät potilaat, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavat), Candemox-hoito tulisi aloittaa tarkassa lääkärin valvonnassa ja tavanomaista aloitusannosta pienempää aloitusannosta tulisi harkita (ks. kohta 4.4).

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

**Mustaihoiset pediatriiset potilaat**

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

**Lapset, joiden ikä on alle 1 vuodesta < 6 vuoteen**

- Turvallisuutta ja tehoa 1–<6-vuotiailla lapsilla ei ole osoitettu. Tällä hetkellä saatavana olevat tiedot on esitetty kohdassa 5.1, mutta annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

Candemox-valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 1 vuoden ikäisille potilaille (ks. kohta 4.3).

#### Annostus sydämen vajaatoiminnassa

Candemoxin 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.

Candemox -valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintahoidojen kanssa, mukaan lukien ACE:n estäjät, beetasalpaajat, diureetit ja digitalis tai näiden lääkevalmisteiden yhdistelmät. Candemox -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 Candemox -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella ja sitä voidaan harkita vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

#### *Erityispotilasryhmät*

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

#### Pediatriiset potilaat

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

## Antotapa

Suun kautta.

Candemox otetaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys kandesartaanisileksetiilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi.
- Candemox -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Alle 1 vuoden ikä (ks. kohta 5.3).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

Kun Candemoxia annetaan hypertensiopotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitasojen säännöllistä seuranta. Kokemuksia kandesartaanin käytöstä hyvin vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma  $< 15 \text{ ml/min}$ ) on vain vähän. Näiden potilaiden Candemox -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 Candemoxin annosta säädetään, on suositeltavaa seurata seerumin kreatiniinin ja kaliumin pitoisuutta. Sydämen vajaatoimintaa koskeviin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli  $> 265 \text{ } \mu\text{mol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

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

Haittavaikutusten, erityisesti hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), riski saattaa kasvaa kun Candemox -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.

#### 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.

#### Hemodialyysi

Dialyysin aikana verenpaine voi olla erityisen herkkä AT<sub>1</sub>-reseptorisalpaukselle pienentyneen plasmavolyymien ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaation seurauksena. Tämän takia hemodialyysipotilaiden Candemox -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 bilateraalin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtautuma.

#### Munuaisensiirto

Candemoxin käytöstä potilaille, joille on tehty munuaisensiirto, on vain rajoitetusti kliinistä näyttöä.

#### Hypotensio

Candemox-hoidon aikana voi esiintyä hypotensiota potilaissa, joilla on sydämen vajaatoiminta. Sitä voi esiintyä myös hypertensiopotilailla, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoitoa aloitettaessa ja hypovolemia on pyrittävä korjaamaan.

#### Anestesia ja leikkaus

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

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

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

#### Primaari hyperaldosteronismi

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

#### Hyperkalemia

Candemoxin 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.

Candemox-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 Candemoxin yhdistelmää ei suositella ja sitä tulee harkita ainoastaan huolellisen mahdollisten hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

### Suoliston angioedeema

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

### Yleistä

Käytettäessä muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä potilaille, joiden verisuonitonius ja munuaisten toiminta on tästä järjestelmästä erityisen riippuvainen (esim. vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtautuma), on esiintynyt äkillistä verenpaineen laskua, atotemiaa, 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.

### Raskaus

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

Naisilla, joiden kuukautiset ovat alkaneet, raskauden mahdollisuus pitää arvioida säännöllisin väliajoin. Potilaalle on kerrottava raskaudenaikaisesta altistuksesta asianmukaisesti ja/tai on toimittava raskaudenaikaisen altistuksen välttämiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

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

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

Lapsilla, joilla voi olla pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus (esim. diureetteja käyttävät potilaat, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavat), Candemox-hoito tulisi aloittaa tarkassa lääkärin valvonnassa ja tavanomaista aloitusannosta pienempää aloitusannosta tulisi harkita (ks. kohta 4.2).

### Apuaineita koskevat varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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

Seuraavia yhdisteitä on käytetty kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa: hydroklooritiatsidi, varfariini, digoksiini, oraaliset ehkäisyvalmisteet (esim. etinyyliestradioli/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).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpaus angiotensiini II -reseptorin salpaajien, ACE:n estäjien tai aliskireenin vaikutuksesta

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).

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 seuranta.

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, asetyylisalisylihappo (> 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 seuranta tulee harkita yhdistelmälääkityksen aloituksen yhteydessä ja määrävälein sen jälkeen.

#### *Pediatriset potilaat*

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

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

### Raskaus

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

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

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen

hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

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

### Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Candemox -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Candemox -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 Candemox-hoidon aikana voi ilmaantua heitehuimausta tai väsymystä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Hypertension hoito

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

Kliinisistä hypertensiotutkimuksista tehdyssä poolatussa analyysissä haittareaktiot määritettiin kandesartaanisileksetiilin käyttöön liittyväksi, jos niiden ilmaantuvuus 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ).

<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, suoliston angioedeema
	Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, maksan epänormaali toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	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 kandesartaanisileksetiilillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia tavanomaisten laboratoriomääritysten tuloksiin. Hemoglobiiniarvojen lievää laskua on esiintynyt aivan kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjien käytön yhteydessä. Candemoxia 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 kandesartaanisileksetiilin turvallisuutta seurattiin 255 hypertensiivisellä iältään 6 <math>\leq</math> 18-vuotiaalla lapsella ja nuorella (ks kohta 5.1). Lapsilla haittavaikutukset luokiteltiin esiintyvyydeltään yleiseksi / melko harvinaiseksi lähes kaikkien elinjärjestelmien osalta. Vaikka haittavaikutukset ovat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. taulukko edellä), kaikkien haittavaikutusten esiintyvyys on lapsilla ja nuorilla suurempi. Erityisesti tämä koskee seuraavia haittatapahtumia:

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

Kandesartaanisileksetiilin kokonaisturvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

Sydämen vajaatoiminnan hoito

Kandesartaanisileksetiilin haittavaikutusprofiili sydämen vajaatoimintapotilailla vastasi lääkeaineen farmakologisia ominaisuuksia ja potilaiden terveydentilaa. Kliinisessä tutkimusprojektissa (CHARM), jossa kandesartaanisileksetiilin enintään 32 mg:n annoksia (n=3 803) verrattiin plaseboon (n=3 796), 21,0 % kandesartaanisileksetiiliä saaneista potilaista ja 16,1 % plaseboa saaneista potilaista keskeytti hoidon haittatapahtumien takia. Kaikkein yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta. Nämä tapahtumat olivat yleisempiä yli 70-vuotiailla potilailla, diabeetikoilla tai tutkittavilla, jotka saivat muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, etenkin ACE:n estäjää ja/tai spironolaktonia.

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

<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, suoliston angioedeema
	Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, maksan epänormaali toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin	Angioödeema, ihottuma, urtikaria,

	harvinainen	kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie	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 Candemoxilla. Seerumin kreatiniini- ja kaliumpitoisuuksien säännöllistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

### Hoito

Oireenmukainen hoito tulisi aloittaa, jos symptomaattista hypotensiota ilmaantuu. Elintoimintoja tulisi seurata. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei riitä, lisätään plasman tilavuutta antamalla infuusiona esim. isotonista keittosuolaliuosta. Sympatomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös käyttää, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät ole riittäviä.

Kandesartaanisileksetiiliä 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 hypertension, sydämen vajaatoiminnan ja muiden kardiovaskulaaristen sairauksien

patofysiologiassa. Sillä on myös merkitys pääte-elinten hypertrofian ja vaurioiden patogeneesissa. 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. Kandesartaanisileksetiili on oraaliseen käyttöön tarkoitettu aihiolääke. Se muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruuansulatuskanavassa nopeasti 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.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kandesartaani ei estä angiotensiinikonvertaasia (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin eikä vahvasta bradykiniiniin eikä substanssi P:n vaikutuksia. Kandesartaanisileksetiiliä ja ACE:n estäjiä vertailevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksetiiliä 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 kestävänsä valtimoverenpaineen laskun. Antihypertensiivinen vaikutus johtuu alentuneesta systeemisestä perifeerisestä vastuksesta ilman reflektorista sydämen syketiheyden nousua. Kandesartaanin ei ole todettu aiheuttavan vakavaa eikä korostunutta ensiannoksen hypotensiota eikä ns. rebound-vaikutusta esiinny kandesartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Yhden oraalisen kandesartaanisileksetiiliannoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvassa hoidossa suurin osa verenpainetta laskevasta hoitovasteesta saavutetaan kaikilla annoksilla yleensä neljässä viikossa ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Annoksen nostosta 16 mg:sta 32 mg:aan kerran vuorokaudessa saatava keskimääräinen lisähyöty oli meta-analyysin mukaan pieni. Yksilöiden välisten erojen takia annoksen nosto voi vaikuttaa joihinkin potilaisiin keskimääräistä enemmän. Kerran päivässä otettu kandesartaanisileksetiili 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 kandesartaanisileksetiiliä kerran vuorokaudessa annettuna alensi verenpainetta minimipitoisuuksien yhteydessä (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 kandesartaanisileksetiiliä käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaineen lasku voimistuu. Antihypertensiivinen vaikutus lisääntyy myös, kun kandesartaanisileksetiiliä 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, ja samalla munuaisten verisuonivastus ja filtraatiofraktio pienenevät. Kolme kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin II -tyypin diabetes mellitusta ja mikroalbuminuriaa sairastavia verenpainepotilaita, kandesartaanisileksetiili vähensi virtsaan erittyvää albumiinin määrää (albumiini/kreatiini suhde, keskimäärin 30 %, 95 % luottamusväli: 15-42 %). Tietoa kandesartaanin vaikutuksesta diabeettisen nefropatian etenemiseen ei ole olemassa.

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

#### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) kaksoisesta*

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

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

#### *Pediatriset potilaat*

Kandesartaanin verenpainetta laskevia ominaisuuksia arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, useammassa tutkimuskeskuksessa järjestetyssä, 4 viikkoa kestäneessä annosmääritystutkimuksessa hypertensiota sairastavilla lapsilla, joiden ikä oli 1–<6 vuotta ja 6–<17 vuotta.

Tutkimuksessa satunnaistettiin lapset, joiden ikä oli 1–<6 vuotta (93 potilasta), ja joista 74 %:lla oli munuaissairaus, saamaan suun kautta kandesartaanisileksetiilisuspensiota 0,05, 0,20 tai 0,40 mg/kg kerran päivässä.

Ensisijainen analyysimenetelmä oli systolisen verenpaineen muutosnopeus annoksen funktiona. SBP ja diastolinen verenpaine laskivat 6,0/5,2–12,0/11,1 mmHg lähtötilanteesta kolmella käytetyllä

kandesartaanisileksetiiliannoksella. Koska tutkimuksessa ei ollut mukana lumeryhmää, verenpaineeseen kohdistuvan vaikutuksen todellinen suuruus jää epävarmaksi, minkä vuoksi hyödyn ja riskin tasapainoa ei voida arvioida vakuuttavasti tässä ikäryhmässä.

Tutkimuksessa, jossa tutkittavat olivat 6–<17-vuotiaita, satunnaistettiin 240 potilasta saamaan joko lumelääkettä tai pieniä, keskisuuria tai suuria annoksia kandesartaanisileksetiiliä suhteissa 1: 2: 2: 2. Lapsilla, joiden paino oli < 50 kg, kandesartaanisileksetiiliannokset olivat 2, 8 tai 16 mg kerran päivässä. Lapsilla, joiden paino oli > 50 kg, kandesartaanisileksetiiliannokset olivat 4, 16 tai 32 mg kerran päivässä. Yhdistettyinä annoksina kandesartaani alensi istuen mitattua systolista verenpainetta 10,2 mmHg ( $P < 0,0001$ ) ja istuen mitattua diastolista verenpainetta 6,6 mmHg ( $P = 0,0029$ ) lähtötilanteeseen verrattuna. Istuen mitattu systolinen verenpaine laski myös lumeryhmässä 3,7 mmHg ( $p = 0,0074$ ) ja istuen mitattu diastolinen verenpaine 1,80 mmHg ( $p = 0,0992$ ) lähtötilanteesta. Suuresta lumevaikutuksesta huolimatta kaikki erilliset kandesartaaniannokset (ja kaikki annokset yhdistettyinä) olivat merkitsevästi parempia kuin lumelääke. Alle 50 kg painavilla lapsilla suurin vaste saatiin 8 mg:n annoksella ja yli 50 kg painavilla lapsilla 16 mg:n annoksella. Vaikutus tasaantui kyseisen annoksen jälkeen.

Tutkimukseen osallistuneista 47 % oli mustaihoisia potilaita ja 29 % tyttöjä; keskimääräinen ikä +/- SD oli 12,9 +/- 2,6 vuotta. Lapsilla, joiden ikä oli 6–< 17 vuotta, verenpaine laski mustaihoisilla potilailla vähemmän kuin ei-mustaihoisilla.

### Sydämen vajaatoiminta

Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) - tutkimuksessa kandesartaanisileksetiilihoidon 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 estäjää siedettävyysongelmien (lähinnä yskän, 72 %) takia, CHARM-Added-tutkimukseen (n=2 548) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $\leq 40$  % ja jotka saivat ACE:n estäjää, ja CHARM-Preserved-tutkimukseen (n=3 023) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $> 40$  %. Potilaat, joiden sydämen vajaatoiminnan hoito oli lähtötilanteessa optimaalinen, satunnaistettiin saamaan plaseboa tai kandesartaanisileksetiiliä (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 kandesartaanisileksetiiliä (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 yhden potilaan kardiovaskulaaritapahtuman aiheuttama kuolema tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sairaalahoido. Kandesartaani vähensi merkitsevästi myös mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden tai kroonisen 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. Kandesartaanisileksetiilihoito paransi potilaiden NYHA-luokkaa ( $p=0,008$ ).

CHARM-Added-tutkimuksessa kandesartaani vähensi plaseboon verrattuna merkitsevästi kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,85 (95 % luottamusväli 0,75-0,96;  $p < 0,011$ ). Tämä vastaa 15 % suhteellista riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 37,9 %:lla (95 % luottamusväli: 35,2–40,6) ja plasebopotilaista 42,3 %:lla (95 % luottamusväli: 39,6-45,1) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 4,4 % (95 % luottamusväli: 8,2-0,6). Tutkimuksen aikana oli hoidettava 23 potilasta, jotta vältettiin yhden potilaan kardiovaskulaaritapahtuman aiheuttama kuolema tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sairaalahoito. Kandesartaani vähensi merkitsevästi myös mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden tai kroonisen 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. Kandesartaanisileksetiilihoito 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 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 kandesartaanisileksetiili muuttuu aktiiviseksi lääkeaineeksi kandesartaaniksi. Kandesartaanin oraalliliuoksen absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 %. Tablettimuodon suhteellinen hyötyosuus verrattuna samanlaiseen oraalliliuokseen on noin 34 %, jossa on hyvin vähän vaihtelua. Tabletin absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan siten 14 %. Keskimääräinen kandesartaanin huippupitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3-4 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Terapeuttisella annosvälillä kandesartaanin pitoisuudet seerumissa nousevat lineaarisesti annosta nostettaessa. Kandesartaanin

farmakokinetiikassa ei ole havaittu eroja sukupuolten välillä. Ruoka ei vaikuta merkittävästi kandesartaanin seerumin 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 <sup>14</sup>C-leimatusta kandesartaanisileksetiiliannoksesta noin 26 % erittyi virtsaan kandesartaanina ja 7 % inaktiivisena metaboliittina ja noin 56 % erittyi ulosteisiin kandesartaanina ja 10 % inaktiivisena metaboliittina.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Vanhuksilla (yli 65 vuotiaat) kandesartaanin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot ovat noin 50 % ja 80 % suuremmat kuin nuorissa. Kuitenkin verenpainevaste ja haittavaikutusten esiintyminen yhden Candemox-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 ominaisuuksia arvioitiin kahdessa kerta-annoksella tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa hypertensiota sairastavilla lapsilla, joiden ikä oli 1–<6 vuotta ja 6–<17 vuotta.

Tutkimuksessa, jossa tutkittiin 1–<6 vuotta vanhoja lapsia, 10 lasta, joiden paino oli 10–<25 kg, sai oraalisuspensiota kerta-annoksena 0,2 mg/kg.  $C_{max}$ - ja AUC-arvon ja iän tai painon välillä ei ollut korrelaatiota. Puhdistumatietoja ei ole kerätty, minkä vuoksi mahdollista puhdistuman ja painon/iän välistä korrelaatiota tässä populaatiossa ei tunneta.

Tutkimuksessa, jossa tutkittiin 6–<17 vuotta vanhoja lapsia, 22 lasta sai kerta-annoksena 16 mg:n tabletin.  $C_{max}$ - ja AUC-arvon ja iän välillä ei ollut korrelaatiota. Sen sijaan painolla näyttää olevan merkitsevä korrelaatio  $C_{max}$ -



arvon ( $p = 0,012$ ) ja AUC-arvon ( $p = 0,011$ ) kanssa. Puhdistumatietoja ei ole kerätty, minkä vuoksi mahdollista puhdistuman ja painon/iän välistä korrelaatiota tässä populaatiossa ei tunneta.

Kun yli 6-vuotiaille lapsille annettiin sama annos kuin aikuisille, altistus vastasi aikuisilla havaittua altistusta.

Kandesartaanisileksetiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joiden ikä on <1 vuosi.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kliinisesti käytetyillä annoksilla ei havaittu epänormaalia systeemistä eikä kohde-elimen toksisuutta. Prekliinisissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla suuret annokset kandesartaania vaikuttivat munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laskee veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulaarinen laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonneet plasman urea- ja 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.

Sikiötoksisuutta on tavattu raskauden loppuvaiheessa (ks. kohta 4.6).

Verenpaineeltaan normaaleilla vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa kandesartaani alensi ruumiin ja sydämen painoa. Samoin kuin aikuisilla eläimillä, näiden vaikutusten arvellaan johtuvan kandesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Alimmalla 10 mg/kg:n annoksella kandesartaanialtistus oli 12–78 kertaa 1–<6-vuotiailla lapsilla todettu altistus, kun lapsille annettiin kandesartaanisileksetiiliä 0,2 mg/kg, ja 7–54 kertaa 6–<17-vuotiailla lapsilla todettu altistus, kun lapsille annettiin kandesartaanisileksetiiliä 16 mg:n annoksella. Koska näissä tutkimuksissa ei määritetty tasoa, jolla ei havaita vaikutusta, sydämen painoon kohdistuvien vaikutusten turvallisuusmarginaalia ja havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

*In vitro* ja *in vivo* mutageenisuustestien perusteella kandesartaani ei ole mutageeninen tai klastogeeninen kliinistä käyttöä vastaavassa tilanteessa.

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 Candemox-valmistetta ei pidä antaa alle 1-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Povidoni K30  
Karrageeni  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

Punainen rautaoksidi (E172) (vain 8 mg, 16 mg ja 32 mg tableteissa)  
Titaanidioksidi (E171) (vain 8 mg, 16 mg ja 32 mg tableteissa)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

2 vuotta

Kesto aika purkin avaamisen jälkeen:  
HDPE -purkit: 3 kuukautta

Säilytys purkin avaamisen jälkeen:  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

*4 mg tabletit:*

Al/Al läpipainopakkaukset: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablettia  
Al/Al yksittäispakatut läpipainopakkaukset: 14 x 1, 50 x 1 tablettia  
Al/Al läpipainopakkaukset, joissa kuivausainetta: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablettia  
Al/Al yksittäispakatut läpipainopakkaukset, joissa kuivausainetta: 50 x 1 tablettia  
HDPE -purkit, joissa PP -korkki ja piidioksidigeeliä kuivausaineena: 30, 100, 120, 500 tablettia

*8mg ja 16 mg tabletit:*

Al/Al läpipainopakkaukset: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablettia  
Al/Al yksittäispakatut läpipainopakkaukset: 28 x 1, 50 x 1 tablettia  
Al/Al läpipainopakkaukset, joissa kuivausainetta: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablettia  
Al/Al yksittäispakatut läpipainopakkaukset, joissa kuivausainetta: 50 x 1 tablettia  
HDPE -purkit, joissa PP -korkki ja piidioksidigeeliä kuivausaineena: 30, 100, 120, 500 tablettia

*32 mg tabletit:*

Al/Al läpipainopakkaukset: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablettia  
Al/Al yksittäispakatut läpipainopakkaukset: 28 x 1 tablettia  
Al/Al läpipainopakkaukset, joissa kuivausainetta: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablettia  
HDPE -purkit, joissa PP -korkki ja piidioksidigeeliä kuivausaineena: 30, 100, 500 tablettia

Huom. HDPE-purkki sisältää kuivausainetta. Ei saa niellä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

4 mg: 23541  
8 mg: 23542  
16 mg: 23543  
32 mg: 23544

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.07.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.04.2012

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.01.2025

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Candemox 4 mg tablett  
Candemox 8 mg tablett  
Candemox 16 mg tablett  
Candemox 32 mg tablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 4 mg kandesartancilexetil.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 70,24 mg laktos (som monohydrat) och upp till 0,003 mg (0,0001 mmol) natrium.

En tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 66,09 mg laktos (som monohydrat) och upp till 0,003 mg (0,0001 mmol) natrium.

En tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 132,18 mg laktos (som monohydrat) och upp till 0,006 mg (0,0003 mmol) natrium.

En tablett innehåller 32 mg kandesartancilexetil.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 264,35 mg laktos (som monohydrat) och upp till 0,012 mg (0,0005 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

### *4 mg tablett:*

Vit, rund, bikonvex tablett med märkning 4 på den ena sidan och brytskåra på den andra sidan.

### *8 mg tablett:*

Ljusröd, spräcklig, rund, bikonvex tablett med märkning 8 på den ena sidan och brytskåra på den andra sidan.

### *16 mg tablett:*

Ljusröd, spräcklig, rund, bikonvex tablett med märkning 16 på den ena sidan och brytskåra på den andra sidan.

### *32 mg tablett:*

Ljusröd, spräcklig, rund, bikonvex tablett med märkning 32 på den ena sidan och brytskåra på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Candemox är indicerat 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 angiotensinkonvertas (ACE)-hämmare inte tolereras eller som tilläggsbehandling till ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling, när mineralkortikoidreceptor-antagonister inte tolereras (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering vid hypertoni

Rekommenderad startdos och vanlig underhållsdos av Candemox är 8 mg en gång dagligen. Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås inom 4 veckor efter påbörjad behandling. Om blodtrycket inte är tillräckligt kontrollerat kan dosen ökas till 16 mg en gång dagligen och till max 32 mg en gång dagligen. Behandlingen anpassas efter blodtryckssvaret. Candemox kan även ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Tillägg av hydroklortiazid har visats ha en additiv blodtryckssänkande effekt tillsammans med olika doser av Candemox.

#### *Äldre*

Ingen justering av startdosen är nödvändig för äldre patienter.

#### *Patienter med minskad blodvolym*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Svarta patienter*

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

#### *Pediatrik population*

Barn och ungdomar i åldern 6 till <18 år:

Rekommenderad startdos är 4 mg en gång dagligen.

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

Doser över 32 mg har inte studerats hos pediatrika patienter.

Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås inom 4 veckor.

Hos barn som eventuellt har minskad blodvolym (t.ex. patienter behandlade med diuretika, särskilt vid nedsatt njurfunktion) bör behandling med Candemox påbörjas under noggrann medicinsk övervakning, och en lägre startdos än den vanliga startdos som anges ovan bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Kandesartan har inte studerats på barn med en glomerulär filtrationshastighet som understiger 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se avsnitt 4.4).

*Svarta pediatrika patienter*

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

*Barn i åldern 1 till < 6 år:*

- 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.

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

### Dosering vid hjärtsvikt

Den vanligtvis rekommenderade initiala dosen av Candemox är 4 mg en gång dagligen. Upptitrering till måldosen 32 mg en gång per dygn (maxdos), eller högsta tolererade görs genom att dubblera dosen i intervall om minst 2 veckor (se avsnitt 4.4). Utvärdering av patienter med hjärtsvikt bör alltid omfatta bedömning av njurfunktion inklusive kontroll av serumkreatinin och serumkalium.

Candemox kan administreras med annan hjärtsviktsbehandling, inklusive ACE-hämmare, betablockerare, diuretika och digitalis eller en kombination av dessa läkemedel. Candemox kan administreras samtidigt med en ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling för hjärtsvikt, när mineralokortikoidreceptor-antagonister inte tolereras. Kombinationen av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum och Candemox rekommenderas inte och ska endast övervägas efter en noggrann utvärdering av nytta-riskförhållandet (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

*Särskilda patientpopulationer*

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

### Pediatrik population

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

### Administreringssätt

Oral användning.

Candemox skall tas en gång dagligen med eller utan föda.

Kandesartans biotillgänglighet påverkas ej av födointag.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot kandesartancilexetil eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gravt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas.
- Samtidig användning av Candemox och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Barn under 1 år (se avsnitt 5.3).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Nedsatt njurfunktion

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

Om Candemox ges till patienter med hypertoni och nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium och serumkreatinivåer. Erfarenhet av patienter med mycket gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njurinsufficiens (kreatininclearance  $< 15 \text{ ml/min}$ ) är begränsad. Hos dessa patienter bör Candemox titreras försiktigt med noggrann monitorering av blodtryck.

Utvärdering av patienter med hjärtsvikt skall inkludera regelbundna kontroller av njurfunktionen, speciellt hos äldre patienter (75 år eller äldre) och patienter med nedsatt njurfunktion. Under dosupptitrering av Candemox rekommenderas kontroller av serumkreatinin och serumkalium. Kliniska prövningar kring hjärtsvikt inkluderade inte patienter med ett serumkreatinin  $> 265 \mu\text{mol/liter}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

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

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

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

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

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

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

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

### Hemodialys

Vid dialys kan blodtrycket vara särskilt känsligt för AT<sub>1</sub>-receptorblockad på grund av minskad plasmavolym och aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Candemox bör därför titreras försiktigt med noggrann kontroll av blodtryck hos patienter i hemodialys.

### Njurartärstenos

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

### Njurtransplantation

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av användning av Candemox till patienter som genomgått njurtransplantation.

### Hypotension

Hypotension kan uppkomma hos hjärtsviktpatienter som behandlas med Candemox. Detta tillstånd kan också uppkomma hos personer med hypertoni och samtidigt minskad blodvolym, t.ex. hos patienter som behandlas med höga doser diuretika.

Försiktighet bör iaktas vid terapistart och man ska försöka korrigera hypovolemin.

### Anestesi och kirurgi

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

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

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

### Primär hyperaldosteronism

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

### Hyperkalemi

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

Vid behandling med Candemox hos hjärtsviktpatienter kan hyperkalemi uppkomma. Regelbundna kontroller av serumkalium rekommenderas.

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



### Intestinalt angioödem

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

### Allmänt

Hos patienter vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen beror på renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (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 AIIRA. Liksom med andra blodtryckssänkande läkemedel kan alltför kraftigt blodtrycksfall hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovasculär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

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

### Graviditet

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

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

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

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

Hos barn som eventuellt har minskad blodvolym (t.ex. patienter behandlade med diuretika, särskilt vid nedsatt njurfunktion) bör behandling med Candemox påbörjas under noggrann medicinsk övervakning, och en lägre startdos bör övervägas (se avsnitt 4.2).

### Särskilda varningar som gäller hjälpämnen

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

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

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

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

Samtidig behandling med kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium, eller andra läkemedel (t.ex. heparin) kan höja kaliumnivåerna.

Övervakning av kaliumnivåer bör ske vid behov (se avsnitt 4.4).

#### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet med AIIRA, ACE-hämmare eller aliskiren

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

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

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

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

#### *Pediatrisk population*

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

### Graviditet

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

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

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

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

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

## Amning

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

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

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Behandling av hypertoni

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

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

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

De biverkningsfrekvenser som genomgående används i tabellerna i avsnitt 4.8 är följande:

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) 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
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta	Illamående, intestinalt angioödem
	Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Angioödem, hudutslag, urtikaria, pruritus
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Ryggsmärta, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Nedsatt njurfunktion, inkluderande njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

### Laboratorievärden

Generellt förekom ingen kliniskt betydelsefull inverkan av kandesartancilexetil på vanliga laboratorievärden. Liksom för andra hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har små sänkningar av hemoglobinvärdet setts. Ingen rutinövervakning av laboratorievärden behövs vanligen för patienter som får Candemox. Dock rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium och kreatininnivåer 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-veckors klinisk effektstudie och en 1-års öppen studie (se avsnitt 5.1). I nästan alla olika klassificeringar av organsystem ligger biverkningsfrekvensen hos barn inom området vanliga/mindre vanliga biverkningar. Även om biverkningarnas art och svårighetsgrad liknar dem hos vuxna (se tabell ovan) är frekvensen av alla biverkningar högre hos barn och ungdomar, särskilt vid:

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

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

### Behandling av hjärtsvikt

Biverkningsprofilen för kandesartancilexetil hos hjärtsviktpatienter stämde överens med läkemedlets farmakologi och patienternas hälsostatus. I det kliniska programmet CHARM, där kandesartancilexetil i doser på upp till 32 mg (n=3 803) jämfördes med placebo (n=3 796), avbröt 21,0 % i kandesartancilexetil-gruppen och 16,1 % placebogruppen behandlingen på grund av biverkningar.

De vanligaste, rapporterade biverkningarna var hyperkalemi, hypotension och nedsatt njurfunktion. Dessa biverkningar var vanligare hos patienter som var äldre än 70 år, diabetiker eller patienter som fick andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, i synnerhet en ACE-hämmare och/eller spironolakton.

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

<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, intestinalt angioödem

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
	Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Angioödem, hudutslag, urtikaria, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Ryggsmärta, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Vanliga	Nedsatt njurfunktion, inkluderande njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4).

#### Laboratorievärden

Hyperkalemi och nedsatt njurfunktion är vanligt hos patienter som behandlas med Candemox 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

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

### Åtgärder

Om symtomatisk hypotension skulle uppträda, skall symtomatisk behandling och en övervakning av livsviktiga funktioner inledas. Patienten skall ligga på rygg med benen upphöjda. Om detta inte är tillräckligt, skall plasmavolymen ökas genom infusion av t.ex. isoton natriumkloridlösning. Vid behov kan även behandling med sympatomimetika läggas till.

Kandesartancilexetil kan inte elimineras med hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Angiotensin II receptor-antagonister, ATC-kod: C09CA06.

#### Verkningsmekanism

Angiotensin II är det viktigaste vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en roll i patofysiologin för hypertoni, hjärtsvikt och andra kardiovaskulära sjukdomar.

Det har också en roll i patogenesen till hypertrofi och skador på målorganen. De huvudsakliga fysiologiska effekterna av angiotensin II, såsom vasokonstriktion, aldosteronstimulering, reglering av salt- och vattenhomeostas och stimulering av celltillväxt medieras via typ 1 (AT<sub>1</sub>)-receptorn.

Kandesartancilexetil är en prodrug, lämpad för peroral administrering. Den omvandlas snabbt till den aktiva substansen, kandesartan, via esterhydrolys under absorption från gastrointestinalkanalerna. Kandesartan är en AIIIRA och binds selektivt till AT<sub>1</sub>-receptorer. Bindningen är stark och dissociationen från receptorn sker långsamt. Kandesartan har ingen agonistaktivitet.

#### Farmakodynamisk effekt

Kandesartan hämmar inte ACE, som omvandlar angiotensin I till angiotensin II och bryter ner bradykinin. Kandesartan påverkar inte ACE och ger ingen potentiering av bradykinin eller substans P. I kontrollerade kliniska studier där kandesartancilexetil jämfördes med ACE-hämmare, förekom hosta i lägre frekvens hos patienter som behandlats med kandesartancilexetil. Kandesartan binds inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler, som är av betydelse för hjärtkärlfunktionen. Hämmningen av angiotensin II (AT<sub>1</sub>)-receptorerna medför dosrelaterad ökning av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och II och en minskning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Hypertoni

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

Den blodtryckssänkande effekten inträder vanligen inom 2 timmar efter en engångsdos av kandesartancilexetil. Vid kontinuerlig behandling erhålls vanligtvis merparten av blodtrycksänkningen med given dos inom 4 veckor och effekten kvarstår vid långtidsbehandling. Enligt en meta-analys var den genomsnittliga tilläggs effekten liten vid dosökning från 16 mg till 32 mg en gång per dag. Om hänsyn tas till den inter-individuella variabiliteten kan dock en effekt större än genomsnittliga förväntas hos en del patienter. Kandesartancilexetil givet en gång dagligen ger effektiv och jämn blodtryckssänkning över 24 timmar och skillnaden mellan högsta och lägsta effekt under dosintervallet är liten. Den blodtryckssänkande effekten och tolerabiliteten av kandesartan och losartan jämfördes i två randomiserade, dubbelblinda studier, omfattande totalt 1 268 patienter med mild till måttlig hypertoni. Blodtrycksreduktionen vid dalvärdet (systoliskt/diastoliskt) var 13,1/10,5 mmHg med kandesartancilexetil 32 mg en gång dagligen och 10,0/8,7 mmHg med losartan kalium 100 mg en gång dagligen (skillnader i blodtrycksreduktion på 3,1/1,8 mmHg;  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

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

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

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

Effekten av kandesartancilexetil 8–16 mg (genomsnittlig dos 12 mg) en gång dagligen på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet utvärderades i en randomiserad klinisk prövning på 4 937 äldre patienter (70–89 år; 21 % 80 år eller äldre) med mild till måttlig hypertoni vilka följdes under 3,7 år i medeltal (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Patienterna erhöll kandesartancilexetil eller placebo tillsammans med en annan antihypertonibehandling givet vid behov.

Blodtrycket reducerades från 166/90 mmHg till 145/80 mmHg i kandesartancilexetilgruppen, 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 på 1 000 patientår i kandesartangruppen mot 30,0 händelser på 1 000 patientår i kontrollgruppen (relativ risk 0,89; 95 % KI 0,75 till 1,06;  $p=0,19$ ).

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

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

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

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

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

#### *Pediatrisk population*

Den blodtryckssänkande effekten av kandesartan utvärderades hos barn med högt blodtryck i åldern 1 till < 6 år och 6 till < 17 år i två randomiserade, dubbelblinda, multicenter, dosintervallstudier på 4 veckor.

Hos barn i åldern 1 till < 6 år randomiserades 93 patienter, av vilka 74 % hade njursjukdom, till en oral dos av kandesartancilexetilsuspension 0,05, 0,20 eller 0,40 mg/kg en gång dagligen.

Den primära analysmetoden var förändring (lutning) av systoliskt blodtryck (SBP) som en funktion av dos. SBP och diastoliskt blodtryck (DBP) minskade från 6,0/5,2 till 12,0/11,1 mmHg från baseline för alla tre doser av kandesartancilexetil. Men eftersom det inte fanns någon placebo-grupp förblir den verkliga omfattningen av blodtryckseffekten osäker, vilket gör det svårt att göra en slutlig bedömning av risk-nyttabalansen hos den här åldersgruppen.

Hos barn i åldern 6 till < 17 år randomiserades 240 patienter till antingen placebo eller låga, mellanhöga eller höga doser av kandesartancilexetil i förhållandet 1: 2: 2. Hos barn som vägde < 50 kg var doserna av kandesartancilexetil 2, 8 eller 16 mg en gång dagligen. Hos barn som vägde > 50 kg var doserna kandesartancilexetil 4, 16 eller 32 mg en gång dagligen. Kandesartan i poolade doser minskade SiSBP med 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) och SiDBP ( $p = 0,0029$ ) med 6,6 mmHg från baseline. Även i placebo-gruppen sågs en minskning på 3,7 mmHg i SiSBP ( $p = 0,0074$ ) och 1,80 mmHg för SiDBP ( $p = 0,0992$ ) från baseline. Trots den stora placeboeffekten var alla individuella doser av kandesartan (och alla poolade doser) signifikant överlägsna placebo. Maximalt svar på minskning av blodtrycket hos barn under och över 50 kg uppnåddes vid doser på 8 mg respektive 16 mg, och effekten planade ut efter den punkten.

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

### Hjärtsvikt

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

Detta placebokontrollerade, dubbelblinda studieprogram, inkluderande kroniska hjärtsviktspatienter med funktionsklass NYHA II–IV, utgjordes av tre separata studier: CHARM-Alternative ( $n = 2\,028$ ) som inkluderade patienter med LVEF  $\leq 40$  % som ej behandlades med en ACE-hämmare på grund av intolerans (till största delen beroende på hosta, 72 %), CHARM-Added ( $n = 2\,548$ ) som inkluderade patienter med LVEF  $\leq 40$  % och som behandlades med en ACE-hämmare samt CHARM-Preserved ( $n = 3\,023$ ) som inkluderade patienter med LVEF  $> 40$  %. Patienter med optimal hjärtsviktbehandling vid studiestart randomiserades till att få placebo eller 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 använde 63 % av patienterna som fortfarande tog kandesartancilexetil (89 %) måldosen på 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 (HR) 0,77 (95 % KI 0,67 till 0,89;  $p < 0,001$ ). Detta motsvarar en relativ riskreduktion på 23 %. Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 33,0 % (95 % KI: 30,1 till 36,0) och av de patienter som fick placebo uppnådde 40,0 % (95 % KI: 37,0 till 43,1) detta effektmått, absolut skillnad 7,0 % (95 % KI: 11,2 till 2,8). Fjorton patienter behövde behandlas under studiens löptid för att förhindra 1 patient från att dö av kardiovaskulära händelser eller bli inlagd på sjukhus för behandling av hjärtsvikt. Den sammansatta effektvariabeln totalmortalitet eller första sjukhusinläggningen p.g.a. kronisk hjärtsvikt reducerades också signifikant med kandesartan, HR 0,80 (95 % KI: 0,70 till 0,92;  $p = 0,001$ ). Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 36,6 % (95 % KI: 33,7 till 39,7) och av de patienter som fick placebo uppnådde 42,7 % (95 % KI: 39,6 till 45,8) detta effektmått, absolut skillnad 6,0 % (95 % KI: 10,3 till 1,8). Både mortaliteten och morbiditeten (sjukhusinläggning 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-klass ( $p = 0,008$ ).

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption och distribution

Efter oral administrering omvandlas kandesartancilexetil till den aktiva substansen kandesartan. Den absoluta biotillgängligheten för kandesartan är ungefär 40 % efter en oral lösning av kandesartancilexetil. Tablettens relativa biotillgänglighet jämfört med oral lösning är ca 34 % med mycket liten variabilitet. Den absoluta biotillgängligheten för tablettens beräknas därför till 14 %.

Medelvärde för den maximala koncentrationen i serum ( $C_{max}$ ) uppnås 3–4 timmar efter tablettintag. Serumkoncentrationen av kandesartan ökar lineärt med ökande dos inom det terapeutiska dosintervallet. Inga könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för kandesartan har påvisats.

Ytan under serumkoncentration-tidskurvan (AUC) för kandesartan påverkas inte signifikant av föda.

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

Kandesartans biotillgänglighet påverkas ej av födointag.

### Biotransformering och eliminering

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

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

### Farmakokinetik i speciella populationer

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

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

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

### Pediatrik population

De farmakokinetiska egenskaperna hos kandesartan undersöktes hos barn med högt blodtryck i åldern 1 till < 6 år och 6 till < 17 år i två farmakokinetiska enkeldosstudier.

Hos barn i åldern 1 till < 6 år fick 10 barn som vägde 10 till < 25 kg oral suspension i en enkeldos på 0,2 mg/kg. Ingen korrelation sågs mellan  $C_{max}$  och AUC och ålder eller vikt. Inga data om clearance har samlats in och därför är en eventuell korrelation mellan clearance och vikt/ålder hos den här populationen okänd.

Hos barn i åldern 6 till < 17 år fick 22 barn en enkeldos i form av en tablett à 16 mg. Ingen korrelation sågs mellan  $C_{max}$  och AUC och ålder. Vikt tycks emellertid på ett signifikant sätt korrelera med  $C_{max}$  ( $p=0,012$ ) och AUC ( $p=0,011$ ). Inga data om clearance har samlats in och därför är en eventuell korrelation mellan clearance och vikt/ålder hos den här populationen okänd.

Barn > 6 år hade en exponering som liknande den hos vuxna som fått samma dos.

Farmakokinetiken för kandesartancilexetil har inte fastställts hos pediatrika patienter < 1 år.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

I prekliniska studier med normotensiva neonatala och juvenila råttor ledde kandesartan till en minskning av kroppsvikt och hjärtvikt. Precis som hos vuxna djur anses dessa effekter vara en följd av den farmakologiska effekten hos kandesartan. Vid den lägsta dosen på 10 mg/kg var exponeringen för kandesartan mellan 12 och 78 gånger högre än de nivåer som sågs hos barn i åldern 1 till < 6 år som fick kandesartancilexetil med i dosen 0,2 mg/kg och 7 till 54 gånger högre än dem som sågs hos barn i åldern 6 till < 17 år som fick kandesartancilexetil i dosen 16 mg. Eftersom ingen NOEL (no observed effect level) identifierades i dessa studier är säkerhetsmarginalen för effekterna på hjärtvikt och fyndens kliniska relevans okända.

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

Karcinogenicitet har inte kunnat påvisas.

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Povidon K30  
Karragenan  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat  
Röd järnoxid (E172) (endast i tabletter med 8, 16 och 32 mg)  
Titandioxid (E171) (endast i tabletter med 8, 16 och 32 mg)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet:  
HDPE-burkar: 3 månader.

Förvaringsanvisningar efter första öppnandet av burken:  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*4 mg tabletter:*

Al/Al blisterförpackningar: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

Al/Al perforerade endosblisterförpackningar: 14 x 1, 50 x 1 tabletter

Al/Al blisterförpackningar med torkmedel: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

Al/Al perforerade endosblisterförpackningar med torkmedel: 50 x 1 tabletter

HDPE-burk med PP-lock och kiseldioxidgel som torkmedel: 30, 100, 120, 500 tabletter

*8 mg och 16 mg tabletter:*

Al/Al blisterförpackningar: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

Al/Al perforerade endosblisterförpackningar: 28 x 1, 50 x 1 tabletter

Al/Al blisterförpackningar med torkmedel: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

Al/Al perforerade endosblisterförpackningar med torkmedel: 50 x 1 tabletter

HDPE-burk med PP-lock och kiseldioxidgel som torkmedel: 30, 100, 120, 500 tabletter

*32 mg tabletter:*

Al/Al blisterförpackningar: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

Al/Al perforerade endosblisterförpackningar: 28 x 1 tabletter

Al/Al blisterförpackningar med torkmedel: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletter

HDPE-burk med PP-lock och kiseldioxidgel som torkmedel: 30, 100, 500 tabletter

Obs! HDPE-burken innehåller torkmedel som inte bör sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

4 mg: 23541  
8 mg: 23542  
16 mg: 23543  
32 mg: 23544

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

Datum för det första godkännandet: 19.07.2010  
Datum för den senaste förnyelsen: 30.04.2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.01.2025