

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candexetil 4 mg tabletit  
Candexetil 8 mg tabletit  
Candexetil 16 mg tabletit  
Candexetil 32 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

4 mg: yksi tabletti sisältää 133.80 mg laktoosimonohydraattia  
8 mg: yksi tabletti sisältää 129.80 mg laktoosimonohydraattia  
16 mg: yksi tabletti sisältää 121.80 mg laktoosimonohydraattia  
32 mg: yksi tabletti sisältää 243.60 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Candexetil 4 mg tabletit ovat valkoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre ja samalla puolella merkintä C4.

Candexetil 8 mg tabletit ovat valkoisia kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre ja samalla puolella merkintä C8.

Candexetil 16 mg tabletit ovat valkoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre ja samalla puolella merkintä C16.

Candexetil 32 mg tabletit ovat valkoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre ja samalla puolella merkintä C32.

Tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Candexetililla on seuraavat käyttöaiheet:

- Aikuisten primaarisen hypertension hoito.
- 6 - < 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito.
- Aikuisten sydämen vajaatoiminnan ja vasemman kammion heikentyneen systolisen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktio  $\leq 40\%$ ) hoito jos potilas ei siedä ACE:n estäjiä (ks. kohta 5.1) 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

Suosittelun 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. Candexetiliä voidaan myös antaa muiden verenpainetta alentavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, ja 5.1). Hydroklooritiatsidin lisäämisen hoitoon on osoitettu lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta yhdistettynä erisuuruisiin Candexetil-annoksiin.

### *Iäkkäät*

Erityistä aloitusannoksen sovittamista ei tarvita.

### *Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintapotilaille, hemodialyysipotilaat mukaan lukien, aloitusannos on 4 mg. Annos tulee titrata vasteen mukaan. Kokemuksia kandesartaanisileksiiliin käytöstä hyvin vakavaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiinipuhdistuma <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. Kandesartaanisileksiiliin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja/tai kolestaasia sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

### *Mustaihoiset potilaat*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

Suosittelun aloitusannos on 4 mg kerran päivässä.

- < 50 kg painavat potilaat: Jos verenpainetta ei saada asianmukaisesti hallintaan, voidaan annosta suurentaa enintään 8 mg:aan kerran päivässä.
- ≥ 50 kg painavat potilaat: Jos verenpainetta ei saada asianmukaisesti hallintaan, voidaan annosta ensin lisätä 8 mg:aan kerran päivässä ja sen jälkeen tarvittaessa 16 mg:aan kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

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

Verenpainetta laskeva teho saavuttaa lähes huippunsa 4 viikossa.

Lapsipotilailla, joilla on mahdollinen intravaskulaarinen hypovolemia (esim. diureettihoitoa saavat potilaat; etenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä), on kandesartaanihoito aloitettava huolellisessa lääkärin seurannassa. Näissä tapauksissa on myös harkittava edellä mainittua, tavallista aloitusannosta pienempää aloitusannosta (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*

Kandesartaanin verenpainetta alentava vaikutus on heikompi mustaihoisilla kuin ei-mustaihoisilla potilailla (ks. kohta 5.1).

#### *Alle 6-vuotiaat lapset*

- Turvallisuuutta ja tehoa 1 - < 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.
- Kandesartaanin käyttö on vasta-aiheista alle yhden vuoden ikäisten lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

#### Annostus sydämen vajaatoiminnassa

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

#### *Erityisryhmät*

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

#### Pediatriiset potilaat

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

#### Antotapa

Suun kautta.

Candexetil otetaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi.
- Alle 1 vuoden ikäiset lapset (ks. kohta 5.3).
- Candexetil -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

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

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

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

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

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Sydämen vajaatoimintapotilaiden seurantaan tulee kuulua myös munuaistoiminnan säännöllinen tarkastaminen. Kun kandesartaanisileksitiiliannosta säädetään, on suositeltavaa seurata seerumin kreatiniinin ja kaliumin pitoisuutta. Sydämen vajaatoimintaa koskeviin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

### Pediatriiset potilaat, mukaan lukien pediatriiset potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

### ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sydämen vajaatoiminnassa

Haittavaikutusten, erityisesti hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkeneminen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riski saattaa kasvaa, kun Candexetil-valmistetta käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa (ks. kohta 4.8). ACE:n estäjän, mineralokortikoidireseptorin antagonistin ja kandesartaanin kolmois yhdistelmähoitoa ei myöskään suositella. Tällaisia yhdistelmiä saa käyttää vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

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

### Hemodialyysi

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

### Munuaisvaltimon ahtautuma

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

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

### Hypotensio

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

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

### Anestesia ja leikkaus

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

### Aortan ja mitraaliläpän stenoosi (obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia)

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

### Primaari hyperaldosteronismi

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

### Hyperkalemia

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

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

### Yleistä

Käytettäessä muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä potilaille, joiden verisuonitonius ja munuaisten toiminta on tästä järjestelmästä erityisen riippuvainen (esim. vaikea kongestiivinen sydänsairaus tai taustalla oleva munuaissairaus, mukaan lukien munuaিস্বaltimon ahtautuma), on esiintynyt äkillistä verenpaineen laskua, atsotemiaa, oliguriaa ja harvoin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Samanlaisten vaikutusten ilmaantumista 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, määrätäänkö niitä verenpaineen alentamiseen tai johonkin muuhun käyttöaiheeseen.

### Apuaineet

#### *Laktoosi*

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

#### *Natrium*

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

### 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).

Kuukautisten alkamisen jälkeen on raskauden mahdollisuutta arvioitava säännöllisesti. Potilaille on annettava riittävästi informaatiota ja/tai toimenpiteisiin on ryhdyttävä mahdollisen raskaudenaikaisen altistumisen ehkäisemiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

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

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

Kliinisesti merkittäviä interaktioita näiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole todettu.

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkevalmisteiden (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli) samanaikainen käyttö voi lisätä kaliumpitoisuutta. Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 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 Candexetilin käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, sen 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 kandesartaanihoidon aikana voi ilmaantua heitehuimausta tai väsymystä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Hypertension hoito

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittatapahtumat ovat olleet lieviä ja ohimeneviä. Annos tai potilaan ikä eivät vaikuttaneet haittatapahtumien esiintymistiheyteen.

Haittavaikutusten aiheuttamia hoidon keskeytyksiä oli saman verran kandesartaanisileksitiilillä (3,1 %) ja plasebolla (3,2 %).

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

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

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

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

#### *Laboratoriolöydökset*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Kandesartaanisileksitiilin turvallisuutta seurattiin 255:llä hypertensiota sairastavalla, 6 - < 18-vuotiaalla lapsella ja nuorella 4 viikkoa kestäneessä kliinisessä tehotutkimuksessa sekä vuoden kestäneessä



avoimessa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Lähes kaikkien elinjärjestelmien osalta lasten kokemien haittavaikutusten esiintyvyydet olivat yleisiä/melko harvinaisia. Vaikka haittavaikutusten laatu ja vakavuusaste olivat samankaltaiset kuin aikuisilla (ks. edellä oleva taulukko), olivat kaikkien haittavaikutusten esiintyvyydet suuremmat lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Tämä koski etenkin seuraavia haittavaikutuksia:

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

Kandesartaanisileksitiilin kokonaisturvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

#### Sydämen vajaatoiminnan hoito

Candexetilin haittavaikutusprofiili aikuisilla sydämen vajaatoimintapotilailla vastasi lääkeaineen farmakologisia ominaisuuksia ja potilaiden terveydentilaa. Kliinisessä tutkimusprojektissa (CHARM), jossa kandesartaanisileksitiiliä (suurin annos 32 mg; n=3803) verrattiin plaseboon (n=3796), 21,0 % kandesartaanisileksitiiliä saaneista potilaista ja 16,1 % plaseboa saaneista potilaista keskeytti hoidon haittavaikutusten takia. Kaikkein yleisimmän raportoituja haittavaikutuksia olivat hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta. Nämä tapahtumat olivat yleisimpiä yli 70-vuotiailla potilailla, diabeetikoilla tai tutkittavilla, jotka saivat muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, etenkin ACE:n estäjä 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 Hyvin harvinainen	Hyperkalemia Hyponatremia.
Hermosto	Hyvin harvinainen	Heitehuimaus, päänsärky.
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
	Tuntematon	Ripuli
Maksa- ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu,

		maksan toimintahäiriöt tai hepatiitti.
Ihon ja ihonalainen kudος	Hyvin harvinainen	Angioedeema, ihottuma, urtikaria, kutina.
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta erityisen herkillä potilailla (ks. kohta 4.4)

#### *Laboratoriolöydökset*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat (kandesartaani), ATC-koodi: C09CA06.

### Vaikutusmekanismi

Angiotensiini II on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän tärkein vasoaktiivinen hormoni, ja sillä on merkittävä osa verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja muiden kardiovaskulaaristen sairauksien patofysiologiassa. Sillä on myös merkitys pääte-elinten hypertrofian ja vaurioiden patogeenisissä. Angiotensiini II:n tärkeimmät fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan ja veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyyppi 1 (AT<sub>1</sub>) reseptorin välityksellä.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kandesartaani ei estä angiotensiinikonvertaasia (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin eikä vahvista bradykiniinin eikä substanssi P:n vaikutuksia. Kandesartaania ja ACE:n estäjiä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksitiiliä käyttäneillä oli vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä käyttäneillä. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. Angiotensiini II (AT<sub>1</sub>) -reseptorien salpaaminen lisää annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I - ja angiotensiini II -tasoja ja vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Hypertensio

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

Yhden oraalisen kandesartaanisileksitiiliannoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvässä hoidossa suurin osa verenpainetta laskevasta hoitovasteesta saavutetaan kaikilla annoksilla yleensä 4 viikossa ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Annoksen nosto 16 mg:sta 32 mg:aan kerran vuorokaudessa ja siitä saatava keskimääräinen lisähyöty oli meta-analyysin mukaan pieni. Yksilöiden välisten erojen takia annoksen nosto voi vaikuttaa joihinkin potilaisiin keskimääräistä enemmän. Kerran päivässä otettu kandesartaanisileksitiili aikaansaa tehokkaan ja tasaisen verenpaineen laskun 24 tunnin ajaksi; annosten välillä todettavan suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Kandesartaanin ja losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta ja siedettävyyttä verrattiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 268 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta. 32 mg kandesartaanisileksitiiliä kerran vuorokaudessa annettuna alensi verenpainetta (systolinen/diastolinen) 13,1/10,5 mmHg ja 100 mg losartaania kerran vuorokaudessa annettuna 10,0/8,7 mmHg (erotus 3,1/1,8 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

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

Lääkevalmisteet, jotka estävät reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaa, eivät laske mustaihoisten potilaiden (kuuluvat yleensä populaatioon, joilla on alhainen reniinipitoisuus) verenpainetta yhtä tehokkaasti kuin ei-mustien potilaiden. Näin on myös kandesartaanin kohdalla. Avoimeen kliiniseen tutkimukseen osallistui 5 156 potilasta, joiden diastolinen verenpaine oli koholla ja tässä tutkimuksessa mustien verenpaine aleni huomattavasti vähemmän kandesartaanisileksitiilihoidon 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 ole joko vaikutusta glomerulusten suodattumisnopeuteen tai se lisää sitä, jolloin munuaisten verisuonivastus ja filtraatiofraktio pienenevät. Kolme kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin tyyppi II diabetes mellitusta ja mikroalbuminuriaa sairastavia verenpainepotilaita, kandesartaanisileksitiili vähensi virtsaan erittyvää albumiinin määrää (albumiini/kreatiniini -suhde, lasku keskimäärin 30 %, 95 % luottamusväli: 15- 42 %). Tietoa kandesartaanin vaikutuksesta diabeettisen nefropatian etenemiseen ei ole olemassa.

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

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

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin tuloksiin 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 tyyppi 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

#### *Pediatriset potilaat - hypertensio*

Kandesartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta on arvioitu 1 - < 6-vuotiailla sekä 6 - < 17-vuotiailla hypertensiota sairastavilla lapsilla kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, 4 viikkoa kestäneessä, sopivan annoksen löytämiseen tähtäävässä monikeskustutkimuksessa.

1 - < 6-vuotiailla lapsilla suoritettua tutkimuksessa 93 potilasta, joista 74 %:lla oli munuaissairaus, satunnaistettiin saamaan joko 0,05; 0,20 tai 0,40 mg/kg kandesartaanisileksiitiiliä suun kautta kerran päivässä (oraalisuspension muodossa). Tutkimuksen pääasiallisena analyysiparametrina oli systolisen verenpaineen laskun jyrkkyys suhteessa annokseen. Kolmella tutkitulla kandesartaanisileksiitiiliannoksella systolinen ja diastolinen verenpaine laskivat 6,0/5,2 - 12,0/11,1 mmHg lähtötasosta. Koska tutkimuksessa ei kuitenkaan ollut lumelääkeryhmää, jää todellinen verenpainetta alentavan tehon voimakkuus edelleen epäselväksi. Lopullisen hyöty-haitta-arvioinnin teko tämän ikäryhmän osalta on siten vaikeaa.

6 - < 17-vuotiailla lapsilla suoritettua tutkimuksessa 240 potilasta satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai pientä, keskisuurta tai isoa kandesartaanisileksiitiiliannosta suhteessa 1:2:2:2. Tutkimuksessa alle 50 kg:n painoisten lasten kandesartaanisileksiitiiliannokset olivat 2, 8 ja 16 mg kerran päivässä ja yli 50 kg painavien lasten kandesartaanisileksiitiiliannokset olivat 4, 16 ja 32 mg kerran päivässä. Kaikkien kandesartaaniannosten yhteenlaskettuna tuloksena oli istuvassa asennossa mitatun systolisen verenpaineen 10,2 mmHg:n lasku ( $p < 0,0001$ ) ja diastolisen verenpaineen 6,6 mmHg:n lasku ( $p = 0,0029$ ) lähtötasosta. Lumelääkeryhmässä todettiin myös 3,7 mmHg:n istuvassa asennossa mitatun systolisen verenpaineen lasku ( $p = 0,0074$ ) ja 1,80 mmHg:n diastolisen verenpaineen lasku ( $p = 0,0992$ ) suhteessa lähtötasoon. Suuresta lumelääkevaikutuksesta huolimatta kaikki yksittäiset kandesartaaniannokset (ja kaikkien annosten yhteenlaskettu tulos) olivat merkitsevästi lumelääkettä tehokkaammat. Maksimaaliset verenpaineen alenemat saavutettiin 8 mg:n annoksin alle 50 kg painavien lasten ryhmässä ja 16 mg:n annoksin yli 50 kg painavien ryhmässä. Näitä annoskokoja suuremmilla annoksilla vaikutus verenpaineeseen pysyi samana.

Tutkimukseen osallistuneista potilaista 47 % oli mustaihoisia, 29 % oli tyttöjä, ja potilaiden ikä ( $\pm$ SD) oli keskimäärin  $12,9 \pm 2,6$  vuotta. 6 - < 17-vuotiaiden potilaiden ryhmässä todettiin trendi pienempään verenpainetta alentavaan tehoon mustaihoisilla kuin ei-mustaihoisilla potilailla.

### Sydämen vajaatoiminta

Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) – tutkimuksessa kandesartaanisileksiitiilihoidon 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 ( $n=2028$ ) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $\leq 40\%$  ja jotka eivät saaneet ACE:n estäjää siedettävyysongelmien (lähinnä yskän, 72 %) takia. CHARM-Added -tutkimukseen ( $n=2548$ ) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $< 40\%$  ja jotka saivat ACE:n estäjää ja CHARM-Preserved -tutkimukseen ( $n=3023$ ) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $> 40\%$ . Potilaat, joiden sydämen vajaatoiminnan hoito oli lähtötilanteessa optimaalinen, satunnaistettiin saamaan plaseboa tai kandesartaanisileksiitiiliä (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 kandesartaanisileksiitiiliä (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 %:n suhteellista riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 33,0 %:lla (95 % luottamusväli: 30,1–36,0) ja lasebopotilaista 40,0 %:lla (95 % luottamusväli: 37,0–43,1) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 7,0 % (95 % luottamusväli: 11,2–2,8). Tutkimuksen aikana oli hoidettava 14 potilasta, jotta vältettiin yksi kardiovaskulaaritapahtuman aiheuttama kuolema tai yksi sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sairaalahoito. Kandesartaani vähensi merkitsevästi myös mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa vaarasuhde 0,80 (95 % luottamusväli 0,70–0,92;  $p=0,001$ ). Kandesartaanipotilaista 36,6 %:lla (95 % luottamusväli: 33,7–39,7) ja plasebopotilaista 42,7 %:lla (95 % luottamusväli: 39,6–45,8) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 6,0 % (95 % luottamusväli: 10,3–1,8). Näiden yhdistettyjen lopputapahtumien kuolleisuus- ja sairastavuuskomponentit (kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito) myötävaikuttivat kumpikin kandesartaanin suotuisiin vaikutuksiin. Kandesartaanisileksitiilihoito paransi potilaiden NYHA-luokkaa ( $p=0,008$ ).

CHARM-Added -tutkimuksessa kandesartaani vähensi plaseboon verrattuna merkitsevästi kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,85 (95 % 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 yksi kardiovaskulaaritapahtuman aiheuttama kuolema tai yksi sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sairaalahoito. Kandesartaani vähensi merkitsevästi myös mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,87 (95 % luottamusväli 0,78–0,98;  $p=0,021$ ). Kandesartaanipotilaista 42,2 %:lla (95 % luottamusväli 39,5–45,0) ja plasebo potilaista 46,1 %:lla (95% luottamusväli 43,4–48,9) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 3,9 % (95 % luottamusväli 0,1 – 7,8). Näiden yhdistettyjen lopputapahtumien kuolleisuus- ja sairastavuuskomponentit myötävaikuttivat kumpikin kandesartaanin suotuisiin vaikutuksiin. Kandesartaanisileksitili -hoito paransi potilaiden NYHA-luokkaa ( $p=0,020$ ).

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Oraalisen annon jälkeen kandesartaanisileksiili muuttuu aktiiviseksi lääkeaineeksi kandesartaaniksi. Kandesartaanin oraaliuoksen absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 %. Tablettimuodon suhteellinen hyötyosuus verrattuna samanlaiseen oraaliuokseen on noin 34 %, jossa on hyvin vähän vaihtelua. Tabletin absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan siten 14 %. Keskimääräinen kandesartaanin huippupitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3-4 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Terapeuttisella annosvälillä kandesartaanin pitoisuudet seerumissa nousevat lineaarisesti annosta nostettaessa. Kandesartaanin farmakokinetiikassa ei ole havaittu eroja sukupuolten välillä. Ruoka ei vaikuta merkittävästi kandesartaanin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC-arvoihin).

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

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja sapon kautta ja vain pieni määrä eliminoituu maksan metaboliassa (CYP2C9). Käytettävissä olevien interaktiotutkimusten mukaan kandesartaani ei vaikuta CYP2C9 eikä CYP3A4 isoentsyymeihin.

Yhteisvaikutuksia ei odoteta *in vitro* -tietojen perusteella tapahtuvan *in vivo* niiden lääkkeiden kanssa, joiden metabolia on riippuvainen sytokromi P450 isoentsyymeistä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 9 tuntia. Kertymistä ei tapahdu lääkettä toistuvasti otettaessa.

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Vanhuksilla (yli 65 -vuotiaat) ovat kandesartaanin  $C_{max}$ -arvot noin 50 % ja AUC-arvot noin 80 % suuremmat kuin nuorissa. Kuitenkin verenpainevaste ja haittavaikutusten esiintyminen yhden kandesartaaniannoksen jälkeen ovat yhtä suuret molemmissa ryhmissä (ks. 4.2).

Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta,  $C_{max}$ -arvot nousivat noin 50 % ja AUC-arvot 70 % lääkettä toistuvasti annettaessa, mutta puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) ei muuttunut verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla  $C_{max}$ -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 20 % yhdessä ja 80 % toisessa tutkimuksessa (ks. kohta 4.2).

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta.

### Pediatriset potilaat

Kandesartaanin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin kahdessa farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa 1 - < 6- sekä 6 - < 17-vuotiailla, hypertensiota sairastavilla lapsilla.

1 - < 6-vuotiailla lapsilla suoritetussa tutkimuksessa kymmenen 10 - < 25 kg:n painoista lasta saivat 0,2 mg/kg:n kerta-annoksen lääkettä oraalisuspension muodossa. Huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) tai AUC:n

ja iän tai painon välillä ei todettu korrelaatiota. Tietoja lääkkeen puhdistumasta ei ole kerätty, joten mahdollista puhdistuman ja painon/iän välistä korrelaatiota ei tämän ikäryhmän osalta tunneta. 6- < 17-vuotiailla lapsilla suoritetussa tutkimuksessa 22 lasta saivat 16 mg:n kerta-annoksen lääkettä tablettina. Huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) tai AUC:n ja iän välillä ei todettu korrelaatiota. Painon ja  $C_{max}$ - ( $p = 0,012$ ) sekä AUC-arvon ( $p = 0,011$ ) välillä sen sijaan näytti olevan merkitsevä korrelaatio. Lääkkeen puhdistumaa koskevia tietoja ei kerätty. Näin ollen mahdollista korrelaatiota puhdistuman ja painon/iän välillä ei tämän ikäryhmän osalta tunneta.

Yli 6-vuotiaiden lasten altistuminen vastasi aikuisilla samansuuruisin annoksin saavutettavaa altistumista. Kandesartaanisileksitiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kliinisesti käytetyillä annoksilla ei havaittu epänormaalia systeemistä eikä kohde-elimen toksisuutta. Prekliinisissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla suuret annokset kandesartaania vaikuttivat munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulaarinen laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonneet plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet) voivat olla seurausta verenpaineen alentumisen vuoksi muuttuneesta munuaisten läpivirtauksesta. Kandesartaani indusoi myös jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa. Näiden muutosten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista. Käytettäessä kandesartaanisileksitiiliä terapeuttisina annoksina ihmisille munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Vastasyntyneillä ja nuorilla, normaalin verenpaineen omaavilla rotilla suoritetuissa prekliinisissä tutkimuksissa kandesartaani aiheutti kehon sekä sydämen painon laskua. Kuten aikuisillakin eläimillä, näiden vaikutusten on päätelty johtuvan kandesartaanin farmakologisesta vaikutustavasta. Kaikkein pienimmällä annoksella, 10 mg/kg, altistuminen kandesartaanille oli 12 - 78 kertaa suurempi kuin 1 - < 6-vuotiailla lapsilla todettu altistus 0,2 mg/kg:n kandesartaanisileksitiiliannoksen jälkeen ja 7 - 54 kertaa suurempi kuin 6 - < 17-vuotiailla lapsilla todettu altistus 16 mg:n kandesartaanisileksitiiliannoksen jälkeen. Koska kyseisessä eläintutkimuksessa ei määritetty suurinta lääkepitoisuutta, jolla em. vaikutusta painoon ei ilmennyt, turvallisuusmarginaalia sydämen painoon kohdistuvien vaikutusten osalta ja tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Sikiötoksisuutta on tavattu raskauden myöhäisemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.6.).

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

Karsinogeenisuudesta ei ole todisteita.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmällä on kriittinen merkitys kohdun sisällä tapahtuvalle munuaisten kehitykselle. Reniinin-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksen on osoitettu johtavan tavallisesta poikkeavaan munuaisten kehittymiseen hyvin nuorilla hiirillä. Suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö saattaa muuttaa normaalia munuaisten kehitystä. Näin ollen Candexetil-valmistetta ei pidä antaa alle vuoden ikäisille lapsille (ks. kohta 4.3).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti



maissitärkkelys  
hydroksipropyyliselluloosa  
kroskarmelloosinatrium  
magnesiumstearaatti  
trietyylisitraatti.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

PVC-PVDC/Al läpipainopakkaus  
7, 10, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 tablettia.

Duma HDPE-purkki, jossa polypropeeni kierrekorkki.  
Pakkaus koot: 100 ja 250 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
DE-89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

4 mg: 27174  
8 mg: 27175  
16 mg: 27176  
32 mg: 27177

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.07.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.12.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.6.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Candexetil 4 mg tabletter  
Candexetil 8 mg tabletter  
Candexetil 16 mg tabletter  
Candexetil 32 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

#### Hjälpämne med känd effekt:

4 mg: En tablett innehåller 133,80 mg laktosmonohydrat.  
8 mg: En tablett innehåller 129,80 mg laktosmonohydrat  
16 mg: En tablett innehåller 121,80 mg laktosmonohydrat  
32 mg: En tablett innehåller 243,60 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Candexetil 4 mg är vita, bikonvexa tabletter med en brytskåra på ena sidan och präglingen C4 på samma sida.

Candexetil 8 mg är vita, bikonvexa tabletter med en brytskåra på ena sidan och präglingen C8 på samma sida.

Candexetil 16 mg är vita, bikonvexa tabletter med en brytskåra på ena sidan och präglingen C16 på samma sida.

Candexetil 32 mg är vita, bikonvexa tabletter med en brytskåra på ena sidan och präglingen C32 på samma sida.

Varje Candexetil tablett kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Candexetil 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 ACE-hämmare inte tolereras eller som

tilläggsbehandling till ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling, när mineralkortikoidreceptorantagonister inte tolereras (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

## 4.2 Doser och administreringsätt

### Dosering vid hypertoni

Rekommenderad startdos och vanlig underhållsdos 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 därefter till max 32 mg en gång dagligen. Behandlingen bör anpassas efter blodtryckssvaret.

Candexetil 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 Candexetil.

### *Äldre*

Ingen justering av startdosen är nödvändig för äldre patienter.

### *Patienter med minskad blodvolym*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

Startdosen är 4 mg för patienter med nedsatt njurfunktion, liksom för patienter i hemodialys. Dosen skall titreras efter det kliniska svaret. Erfarenheten av patienter med mycket gravt nedsatt njurfunktion eller njurinsufficiens i slutstadiet (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. Kandesartancilexetil är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas (se avsnitt 4.3 och 5.2).

### *Svarta patienter*

Den blodtryckssänkande effekten av kandesartan är mindre uttalad hos svarta än hos icke-svarta patienter. Detta innebär att större doser av kandesartancilexetil och annan samtidig behandling kan behövas för att uppnå blodtryckskontroll hos svarta i jämförelse mot icke-svarta patienter (se avsnitt 5.1).

### *Pediatrik population*

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

Rekommenderad startdos är 4 mg en gång dagligen.

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

Doser över 32 mg har inte studerats hos pediatrika patienter.

Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås inom 4 veckor.

För barn som kan ha minskad intravaskulär blodvolym (t.ex. patienter som behandlas med diuretika, särskilt de med nedsatt njurfunktion) bör behandling med kandesartan initieras under noggrann

medicinsk övervakning och en lägre startdos än den ovanstående vanliga startdosen bör övervägas (se avsnitt 4.4).

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

#### *Svarta pediatriiska patienter*

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

#### *Barn under 6 års ålder*

- Säkerhet och effekt för barn i åldern 1 till < 6 år har inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan ges.
- Kandesartan är kontraindicerat för barn under 1 års ålder (se avsnitt 4.3).

#### Dosering vid hjärtsvikt

Den vanligtvis rekommenderade initiala dosen av Candexetil är 4 mg en gång per dygn. Upptitrering till måldosen 32 mg en gång per dygn (maxdos) eller högsta tolererade dos görs genom att dubblera dosen i intervall om minst 2 veckor (se avsnitt 4.4). Utvärdering av patienter med hjärtsvikt bör alltid omfatta bedömning av njurfunktion inklusive kontroll av serumkreatinin och serumkalium. Candexetil kan administreras med annan hjärtsviktsbehandling, inklusive ACE-hämmare, betablockerare, diuretika och digitalis eller en kombination av dessa läkemedel. Candexetil kan administreras samtidigt med en ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling för hjärtsvikt, när mineralkortikoidreceptorantagonister inte tolereras. Kombinationen av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum och Candexetil rekommenderas inte och skall 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 intravaskulär blodvolym, nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

#### Pediatriisk population

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

#### Administreringssätt

Oral användning.

Candexetil skall tas en gång dagligen med eller utan föda.

Kandesartans biotillgänglighet påverkas ej av födointag

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot aktiv substans eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravitetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gravyt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas.
- Barn under 1 års ålder (se avsnitt 5.3).
- Samtidig användning av Candexetil och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med *diabetes mellitus* eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### 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 skall stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

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

Uppföljningen 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 kandesartancilexetil rekommenderas kontroller av serumkreatinin och serumkalium. Kliniska prövningar kring hjärtsvikt inkluderade inte patienter med ett serumkreatinin > 265 mikromol/liter (> 3 mg/dl).

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

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

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

Risken för biverkningar, i synnerhet hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), kan öka när Candexetil används i kombination med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.8). En trippelkombination bestående av en ACE-hämmare, en mineralkortikoidreceptorantagonist och kandesartan rekommenderas inte heller. Dessa kombinationer får endast användas under övervakning av en specialist, och patienten skall stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

#### Hemodialys

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

#### Njurartärstenos

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

#### Njurtransplantation

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

### Hypotoni

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

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

### Anestesi och kirurgi

Hypotoni kan uppkomma under anestesi och kirurgi hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorblockerare 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 kandesartancilexetil inte rekommenderas för dessa patienter.

### Hyperkalemi

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

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

### Allmänt

Hos patienter vars kärntonus 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 hypotoni, azotemi, oliguri eller, i sällsynta fall, akut njursvikt. Risken för liknande effekter kan inte uteslutas för AIIRA. Liksom med andra blodtryckssänkande läkemedel kan alltför kraftigt blodtrycksfall hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

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

### Hjälpämnen

#### *Laktos*

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

#### *Natirum*

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

#### Graviditet

Behandling med AIIRA bör inte påbörjas under graviditet. Såvida inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, skall 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 skall risken för en graviditet regelbundet beaktas. Lämplig information skall ges och/eller åtgärd vidtas för att förebygga risken för exponering under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6).

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

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

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

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

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

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

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

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.



## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertilitet

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

Resultaten från epidemiologiska studier tyder på att exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester skulle öka risken för fostermissbildningar. Det har inte framkommit några direkt avgörande bevis, men en lätt ökad risk kan dock inte uteslutas. Det finns inte några kontrollerade epidemiologiska data beträffande risken med AIIRA, men denna läkemedelsklass kan vara förknippad med likartade risker som ACE-hämmare. Såvida inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, skall 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 är skadligt för utvecklingen hos människofoster (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, retarderad skullförbening) och nyfödda (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRA har skett under graviditetens andra eller tredje trimester, rekommenderas ultraljudsundersökning av fostrets njurfunktion och skalle. Spädbarn, vars mödrar har använt AIIRA, bör observeras noga med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Amning

Eftersom det inte finns någon information avseende användning av Candexetil under amning rekommenderas detta läkemedel inte, utan en alternativ behandling med bättre dokumenterad säkerhetsprofil skall väljas i stället. Detta gäller speciellt vid amning av nyfödda eller prematurt födda barn.

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

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

## 4.8 Biverkningar

### Behandling av hypertoni

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

I poolade analyser av data från kliniska hypertoni- och biverkningsstudier har nedanstående biverkningar fastställts som relaterade till kandesartancilexetil; 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, huvudvärk och luftvägsinfektion.

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

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 ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

#### *Laboratorievärden*

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

#### *Pediatrik population*

Säkerheten hos kandesartancilexetil 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 klasser av organsystem ligger biverkningsfrekvensen hos barn inom området vanliga/mindre vanliga biverkningar. Även om biverkningarnas art och svårighetsgrad liknade dem hos vuxna (se tabell ovan) var frekvensen av alla biverkningar högre hos barn och ungdomar, särskilt vid:

- Huvudvärk, yrsel och övre luftvägsinfektion, är ”mycket vanliga” (dvs.  $\geq 1/10$ ) hos barn och vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ) hos vuxna
- Hosta är ”mycket vanligt” (dvs.  $> 1/10$ ) hos barn och ”mycket sällsynt” ( $< 1/10\ 000$ ) hos vuxna
- Utslag är ”vanligt” (dvs.  $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ) hos barn och ”mycket sällsynt” ( $< 1/10\ 000$ ) hos vuxna
- Hyperkalemi, hyponatremi och onormal leverfunktion är ”mindre vanliga” ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ) hos barn och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) hos vuxna

- Sinusarytmi, nasofaryngit, feber är "vanliga" (dvs.  $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ) och orofaryngeal smärta är "mycket vanligt" (dvs.  $\geq 1/10$ ) hos barn, men ingen har rapporterats hos vuxna. Dessa är dock tillfälliga och utbredda barnsjukdomar.

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

#### Behandling av hjärtsvikt

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

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

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperkalemi
	Mycket sällsynta	Hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	Yrsel, huvudvärk
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta	Illamående
	Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Angioödem, hudutslag, urtikaria, pruritus
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 kandesartancilexetil 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 har godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- 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 Överdosing

### Symtom

Ur farmakologisk synpunkt är de mest betydelsefulla symtomen på en överdos högst sannolikt symtomatisk hypotoni och yrsel. I enskilda fallrapporter beskrivs hur vuxna patienter tillfrisknat utan komplikationer efter en överdos på upp till 672 mg kandesartancilexetil.

### Åtgärder

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

*Farmakoterapeutisk grupp:* Angiotensin II-receptorblockerare (kandesartan).

ATC-kod: C09CA06

### Verkningsmekanism

Angiotensin II är det viktigaste vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en betydande 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.

### Farmakodynamiska effekter

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

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

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

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

Läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har en mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos svarta patienter (dessa patienter tillhör en population 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 kandesartancilexetilbehandling 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 det renala kärilotståndet 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 urinen (albumin/kreatinin-kvoten sänktes med i genomsnitt 30 %, 95 % konfidensintervall (KI) 15-42 %). Det finns för närvarande inga uppgifter om kandesartans effekt på progressionen av diabetesnefropati.

Effekten av kandesartancilexetil 8 - 16 mg (genomsnittlig dos 12 mg) en gång dagligen på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet utvärderades i en randomiserad klinisk prövning på 4 937 äldre patienter (70–89 år; 21 % 80 år eller äldre) med mild till måttlig hypertoni vars blodtryck följdes under 3,7 år i medeltal (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Patienterna erhöll kandesartancilexetil eller placebo tillsammans med en annan antihypertonibehandling givet vid behov. Blodtrycket reducerades från 166/90 till 145/80 mmHg i kandesartangruppen, och från 167/90 till 149/82 mmHg i kontrollgruppen. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i primärt effektmått, större kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär mortalitet, icke-dödlig stroke och icke-dödlig hjärtinfarkt). Under studien 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-aldosteron-systemet (RAAS)

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

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

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

#### *Pediatrisk population – hypertoni*

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

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

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

Av dem som rekryterades var 47 % svarta patienter och 29 % var flickor; genomsnittlig ålder  $\pm$  SD var  $12,9 \pm 2,6$  år. Hos barn i åldern 6 till < 17 år sågs en tendens till 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 vänsterkammerfunktion. Detta har visats i CHARM-programmet (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity).

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

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

I CHARM-Added reducerades den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär mortalitet eller första sjukhusinläggningen p.g.a. kronisk hjärtsvikt signifikant med kandesartan i jämförelse med placebo, HR 0,85 (95 % KI 0,75 till 0,96, p = 0,011). Detta motsvarar en relativ riskreduktion på 15 %. Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 37,9 % (95 % KI: 35,2 till 40,6) och av de patienter som fick placebo uppnådde 42,3 % (95 % KI: 39,6 till 45,1) detta effektmått, absolut skillnad 4,4 % (95 % KI: 8,2 till 0,6). Tjugotre patienter behövde behandlas under studiens löptid för att förhindra 1 patient från att dö av kardiovaskulära händelser eller bli inlagd på sjukhus för behandling av hjärtsvikt. Den sammansatta effektvariabeln totalmortalitet eller första sjukhusinläggningen p.g.a. hjärtsvikt reducerades också signifikant med kandesartan, HR 0,87 (95 % KI 0,78 till 0,98, p = 0,021). Av de patienter som fick kandesartan uppnådde 42,2 % (95 % KI: 39,5 till 45,0) och av de patienter som fick placebo uppnådde 46,1 % (95 % KI: 43,4 till 48,9) detta effektmått, absolut skillnad 3,9 % (95 % KI: 0,1 till 7,8). 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 på kardiovaskulär mortalitet och sjukhusinläggning p.g.a. kronisk hjärtsvikt var densamma oavsett ålder, kön och annan samtidig behandling. Kandesartan var

också effektivt hos patienter som samtidigt stod på både betablockerare och ACE-hämmare, och nyttan erhöles oavsett om patienterna tog den måldos av ACE-hämmare, vilken rekommenderas i behandlingsriktlinjer, eller inte.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion (vänsterkammarejektionsfraktion < 40 %), minskar kandesartan det systemiska kärlnmotståndet 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 % vid bruk av oral lösning med kandesartancilexetil. Tablettens relativa biotillgänglighet jämfört med oral lösning är ca 34 % med mycket liten variabilitet. Den absoluta biotillgängligheten för tablettens beräknas därför vara 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 binds i hög grad till plasmaproteinerna (mer än 99 %). Den skenbara distributionsvolymen för kandesartan är 0,1 liter/kg.

Kandesartans biotillgänglighet påverkas ej av födointag.

### Metabolism och eliminering

Kandesartan elimineras huvudsakligen oförändrat via urin och galla, och endast i mindre utsträckning via metabolism i levern (CYP2C9). Tillgängliga interaktionsstudier indikerar ingen effekt på CYP2C9 och CYP3A4.

Baserat på *in vitro*-data förväntas ingen interaktion uppstå *in vivo* med läkemedel vars metabolism är beroende av cytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Terminal halveringstid för kandesartan är ungefär 9 timmar. Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering.

Totalt plasmaclearance är omkring 0,37 ml/min/kg med ett renalt clearance på omkring 0,19 ml/min/kg. Renal eliminering av kandesartan sker såväl via glomerulusfiltration som genom aktiv tubulär sekretion. Efter tillförelse av en oral dos  $^{14}\text{C}$ -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 kandesartan 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 ( $t_{1/2}$ ) var oförändrad jämfört med patienter med normal njurfunktion. Motsvarande förändring hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion var 50 respektive 110 %. Den terminala halveringstiden för kandesartan blev ungefär fördubblad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Hemodialysbehandlade patienter hade likartad AUC för kandesartan som patienter med gravt nedsatt njurfunktion.



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

Det finns ingen erfarenhet av patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

#### *Pediatrisk population*

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

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

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

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

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det förelåg inga tecken på onormal system- eller organtoxicitet vid kliniskt relevanta doser. I prekliniska studier påverkade kandesartan i höga doser njurar och röda blodkroppsp parametrar hos mus, råtta, hund och apa. Kandesartan förorsakade en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (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.

I prekliniska studier på normotoniska neonatala och juvenila råttor orsakade kandesartan minskad kroppsvikt och hjärtvikt. Liksom hos vuxna djur anses dessa effekter bero på kandesartans farmakologiska effekt. Vid den lägsta dosen på 10 mg/kg var exponeringen för kandesartan mellan 12 och 78 gånger högre än de nivåer som man fann hos barn i åldern 1 till < 6 år som fick kandesartancilexetil i en dos på 0,2 mg/kg och 7 till 54 gånger högre än de nivåer som man fann hos barn i åldern 6 till < 17 år som fick kandesartancilexetil i en dos på 16 mg. Eftersom ingen högsta läkemedelshalt utan inverkan på hjärtvikten identifierades i dessa studier är säkerhetsmarginalen för effekter på hjärtvikt och den kliniska relevansen av dessa fynd okänd.

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

Vid mutagenicitetsstudier *in vivo* och *in vitro* i situationer som motsvarar klinisk användning har inga mutagena eller klastogena effekter av kandesartan konstaterats.

Karcinogenicitet har inte påvisats.

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 skall barn under 1 års ålder inte få Candexetil (se avsnitt 4.3).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Hydroxipropylcellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat  
Trietylcitrat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-PVDC/Aluminiumblister  
7, 10, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 tabletter

Duma HDPE-burkar med skruvlock av polypropen.  
Förpackningsstorlekar: 100 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco Strasse 3  
89079 Ulm  
Tyskland

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

4 mg: 27174  
8 mg: 27175  
16 mg: 27176  
32 mg: 27177

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

Datum för det första godkännandet: 21.07.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 31.12.2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.6.2020