

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candesarstad 4 mg tabletti  
Candesarstad 8 mg tabletti  
Candesarstad 16 mg tabletti  
Candesarstad 32 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen 4 mg:n tabletti sisältää 133,80 mg laktoosimonohydraattia  
Jokainen tabletti sisältää enintään 0,36 mg natriumia  
Jokainen 8 mg:n tabletti sisältää 129,80 mg laktoosimonohydraattia  
Jokainen tabletti sisältää enintään 0,36 mg natriumia  
Jokainen 16 mg:n tabletti sisältää 121,80 mg laktoosimonohydraattia  
Jokainen tabletti sisältää enintään 0,36 mg natriumia  
Jokainen 32 mg:n tabletti sisältää 243,60 mg laktoosimonohydraattia  
Jokainen tabletti sisältää enintään 0,73 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Candesarstad 4 mg tabletit ovat valkoisia ja kaksoiskuperia. Niiden toisella puolella on jakouurre, ja samalla puolella on myös merkintä "C4"  
Candesarstad 8 mg tabletit ovat valkoisia ja kaksoiskuperia. Niiden toisella puolella on jakouurre, ja samalla puolella on myös merkintä "C8".  
Candesarstad 16 mg tabletit ovat valkoisia ja kaksoiskuperia. Niiden toisella puolella on jakouurre, ja samalla puolella on myös merkintä "C16".  
Candesarstad 32 mg tabletit ovat valkoisia ja kaksoiskuperia. Niiden toisella puolella on jakouurre, ja samalla puolella on myös merkintä "C32".

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Candesarstad-valmisteella on seuraavat käyttöaiheet:

- aikuisten primaarisen hypertension hoito

- 6 - < 18 -vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito
- aikuisten sydämen vajaatoiminnan ja vasemman kammion heikentyneen systolisen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktio  $\leq 40\%$ ) hoito jos potilas ei siedä ACE:n estäjiä tai ACE:n estäjän lisäksi, 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 aloitusannos ja tavanomainen ylläpitoannos on yksi Candesarstad 8 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Suurin osa verenpainetta alentavasta vaikutuksesta savutetaan neljän viikon kuluessa. Jos verenpainetta ei saada riittävästi laskemaan, voidaan annosta suurentaa 16 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja edelleen tarvittaessa enimmäisannokseen 32 mg kerran vuorokaudessa. Hoito tulee sovittaa verenpainevasteen mukaan.

Candesarstad-valmistetta voidaan myös käyttää yhdessä muiden verenpainetta alentavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Hydroklooritiatsidin lisäämisen hoitoon on osoitettu lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta yhdistettynä eri suuruisiin kandesartaaniannoksiin.

### *Iäkkäät potilaat*

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita varten.

### *Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia*

4 mg:n aloitusannosta voidaan harkita potilaille, joilla on olemassa hypotension riski. Tällaisia potilaita ovat esim. henkilöt, joiden epäillään olevan hypovolemisia. (ks. kohta 4.4).

### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (myös hemodialyysipotilailla) aloitusannos on 4 mg. Annosta on säädettävä aikaansaadun verenpainevasteen mukaan. Kokemusta hyvin vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma  $< 15$  ml/min) hoidosta on vain rajallisesti (ks. kohta 4.4).

### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannokseksi suositellaan 4 mg kerran vuorokaudessa. Annostusta voi tämän jälkeen säätää vasteen mukaan. Candesarstad-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

### *Mustaihoiset potilaat*

Kandesartaanin verenpainetta alentava vaikutus jää mustaihoisilla potilailla heikommaksi kuin muilla potilailla. Mustaihoisia potilaita hoidettaessa saatetaan siksi tavallista useammin tarvita Candesarstad-annoksen suurentamista ja yhdistelmähoitoja (ks. kohta 5.1).

### *Pediatriset potilaat*

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

Suosittelun aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa.

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

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

Suurin osa antihypertensiivisistä vaikutuksista ilmenee 4 viikon kuluessa.

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

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

#### *Mustaihoiset pediatriiset potilaat:*

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

#### *Alle 1- < 6-vuotiaat lapset:*

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

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

#### Annostus sydämen vajaatoiminnan hoidossa

Tavanomainen suositeltu aloitusannos on 4 mg Candesarstad-lääkettä kerran vuorokaudessa. Annoksen suurentaminen tavoiteannokseen 32 mg kerran vuorokaudessa (enimmäisannos) tai suurimpaan potilaan sietämään annokseen tehdään kaksinkertaistamalla annos aina tiheimmillään kahden viikon välein (ks. kohta 4.4). Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilanteen arvioinnin tulee aina sisältää munuaisten toiminnan tarkastaminen, johon kuuluu seerumin kreatiniinin ja kaliumpitoisuuden seuranta. Candesarstad-valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintahoidojen kanssa, mukaan lukien ACE:n estäjät, beetasalpaajat, diureetit ja digitalis tai näiden lääkevalmisteiden yhdistelmät. Candesarstad-valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa sydämen vajaatoiminnan optimaalisesta standardihoidosta huolimatta potilaalle, joilla on symptomaattinen sydämen vajaatoiminta, jos mineralokortikoidireseptorin antagonisteja ei siedetä. ACE:n estäjän, kaliumia säästävän diureetin (esim. spironolaktoni) ja Candesarstad-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella ja sitä voidaan harkita vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

#### *Eryisipotilasryhmät*

Aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita tai intravaskulaarisesta hypovolemiaista, munuaisten vajaatoiminnasta, tai lievästä/kohtalaisesta maksan vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita.

#### *Pediatriiset potilaat*

Kandesartaanin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten sydämen vajaatoiminnan hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Candesarstad tabletit otetaan kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä tai ilman ateriaa.

Ruokailu ei vaikuta lääkkeen biologiseen hyötyosuuteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys kandesartaanisileksitiilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi
- alle 1 vuoden ikäiset lapset (ks. kohta 5.3)

- kandesartaanin 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

##### Munuaisten vajaatoiminta

Kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estäviä lääkkeitä käytettäessä, munuaistoiminnan muutoksia voi olla odotettavissa tällaisille vaikutuksille altilla, Candesarstad-hoitoa saavilla potilailla.

Kun Candesarstad-valmistetta annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville hypertensiopotilaille, suositellaan säännöllistä seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien seuranta. Kokemusta vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma  $< 15$  ml/min) hoidosta on vain rajallisesti. Tällaisia potilaita hoidettaessa annosta on säädettävä huolellisesti ja verenpainetta koko ajan seuraten.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilanearviointiin on sisällytettävä säännölliset munuaisten toiminnan tarkastukset, etenkin  $\geq 75$ -vuotiailla potilailla sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annostitusvaiheessa suositellaan seerumin kreatiniini- ja kaliumpitoisuuksien seuranta. Sydämen vajaatoimintaa koskeviin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli  $> 265$  mikromol/l ( $> 3$  mg/dl).

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

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

##### 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 estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

##### Samanaikainen ACE-estäjähoito sydämen vajaatoimintapotilailla

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

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

##### Hemodialyysi

Hemodialyysin aikana verenpaine voi reagoida erityisen herkästi AT<sub>1</sub>-reseptoria salpaaviin vaikutuksiin. Tämä johtuu pienentyneestä plasmatilavuudesta sekä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivoitumisesta. Näin ollen hemodialyysipotilaiden Candesarstad-annosta on titrattava huolellisesti ja verenpainetta koko ajan seuraten.

### Munuaisvaltimon ahtauma

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat mukaan lukien, saattavat suurentaa urea- ja kreatiniinipitoisuuksia seerumissa sellaisilla potilailla, joilla on molempien munuaisvaltimoiden ahtauma tai ainoan toimivan munuaisensa munuaisvaltimon ahtauma.

### Munuaisensiirto

Kandesartaanin käytöstä äskettäin munuaisensiirron läpikäyneiden potilaiden hoidossa ei ole kokemusta.

### Hypotensio

Sydämen vajaatoimintapotilailla voi ilmetä hypotensiota Candesarstad-hoidon aikana. Hypotensiota voi myös esiintyä hypertensiopotilailla, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia, kuten esim. diureetteja suurin annoksin käyttävät potilaat. Varovaisuuteen on syytä lääkitystä aloitettaessa ja mahdollista hypovolemiaa on pyrittävä korjaamaan.

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

### Anestesia ja leikkaukset

Angiotensiini II -antagonisteja saavilla potilailla voi reiniini-angiotensiinijärjestelmän salpauksen vuoksi esiintyä hypotensiota anestesian ja leikkausten aikana. Hyvin harvoissa tapauksissa voi ilmetä vakava hypotensio, joka saattaa vaatia laskimonsisäistä nesteytyshoitoa ja/tai vasopressoreiden antoa.

### Aortta- ja mitraaliläppästenooosi (obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia)

Kuten muidenkin vasodilatoivien lääkkeiden käytön yhteydessä, on erityiseen varovaisuuteen syytä hoidettaessa hemodynaamisesti merkittävää aortta- tai mitraaliläppästenooosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavia potilaita.

### Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat potilaat eivät yleensä reagoi reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavien verenpainelääkkeiden vaikutuksiin. Näin ollen Candesarstad-valmisteen käyttöä ei suositella tämän potilasryhmän hoidossa.

### Hyperkalemia

Candesarstad-valmisteen samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuutta seerumissa mahdollisesti suurentavien lääkkeiden (esim. hepariinin, trimetopriimi-sulfametoksatsolihdistelmä) kanssa voi johtaa kaliumpitoisuuden nousuun verenpainepotilaiden seerumissa. Kaliumpitoisuuksia on siksi seurattava tarpeen mukaan.

Candesarstad-hoitoa saavilla sydämen vajaatoimintapotilailla voi esiintyä hyperkalemiaa, joten seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seurantaa suositellaan. ACE:n estäjän, kaliumia säästävän diureetin (esim. spironolaktonin) ja Candesarstad-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella, ja tällaista yhdistelmää voidaan harkita vasta huolellisen yhdistelmähoidosta saatavien hyötyjen ja haittojen riskin arvioinnin jälkeen.

### Yleistä

Käytettäessä muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä potilaille, joiden verisuonitonius ja munuaisten toiminta on tästä järjestelmästä erityisen riippuvainen (esim. vaikean kongestiivisen sydänsairauden tai taustalla olevan munuaissairauden yhteydessä; mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on esiintynyt äkillistä verenpaineen laskua, atsotemiaa, oliguriaa ja harvoissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Riskiä samanlaisten vaikutusten ilmaantumiselle angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön yhteydessä ei voida pois sulkea. Kuten muidenkin

verenpainelääkkeiden käytön yhteydessä, iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Muut verenpainetta alentavat lääkkeet saattavat tehostaa kandesartaanin verenpainetta laskevaa vaikutusta riippumatta siitä, onko näitä lääkkeitä määrätty verenpaineen alentamiseksi tai johonkin muuhun käyttöalueeseen.

#### Raskaus

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

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

#### Candesarstad tabletit sisältävät laktoosia ja natriumia

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

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

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

Kliinisiä farmakokineettisiä tutkimuksia on suoritettu seuraavien lääkeaineiden kanssa: hydroklooritiatsidi, varfariini, digoksiini, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (esim. etinyyliestradioli/levonorgestreeteli), glibenklamidi, nifedipiini ja enalapriili. Minkäänlaisia kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita näiden lääkeaineiden kanssa ei ole todettu.

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden tunnetusti kaliumpitoisuutta seerumissa kohottavien lääkkeiden (kuten hepariinin) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa kaliumpitoisuutta seerumissa. Kaliumpitoisuutta seerumissa on seurattava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu litiumpitoisuuksien palautuvaa kohoamista ja litiumtoksisuutta. Samankaltaisia vaikutuksia voi ilmetä myös angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytettäessä. Kandesartaanin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhdistelmä osoittautuu tarpeelliseksi, suositellaan litiumpitoisuuksien huolellista seurantaa.

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentava vaikutus voi heikentyä, jos niitä käytetään yhdessä ei-steroidirakenteisten tulehduskipulääkkeiden [NSAID-lääkkeiden; eli selektiivisten COX-2-estäjien, asetyyylisalisyylihapon (> 3 g/vrk) ja ei-selektiivisten NSAID-lääkkeiden] kanssa.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, samanaikainen angiotensiini II -reseptorien salpaajien ja NSAID-lääkkeiden käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikkenemisen riskiä ja saattaa johtaa jopa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan sekä kaliumpitoisuuden nousuun seerumissa (etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on jo ennestään heikentynyt). Tämänkaltaista yhdistelmälääkitystä on käytettävä varoen, erityisesti iäkkäiden potilaiden hoidossa. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, ja munuaistoiminnan seurantaa yhdistelmähoitoa aloitettaessa sekä säännöllisin välein aloittamisen jälkeen on harkittava.

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

#### Imetys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia kandesartaanin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tällaisia tehtäviä suoritettaessa on kuitenkin huomioitava, että Candesarstad-hoidon yhteydessä saattaa joskus esiintyä huimausta tai väsymystä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Hypertension hoito

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhteydessä esiintyneet haittavaikutukset ovat olleet lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys ei muuttunut potilaan iän tai käytetyn annoksen mukaan.

Hoidon keskeytyksiä haittavaikutusten vuoksi ilmeni yhtä usein kandesartaanisileksitiili- (3,1 %) kuin lumelääkeryhmässä (3,2 %).

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

Alla olevassa taulukossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa sekä lääkeaineen markkinoille tulon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset.

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

| Elinjärjestelmä                          | Esiintyvyys       | Haittavaikutus  |
|--|-------------------|---|
| Infektiot                                | Yleiset           | hengitystieinfektiot  |
| Veri ja imukudos                         | Hyvin harvinaiset | leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi  |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus            | Hyvin harvinaiset | hyperkalemia, hyponatremia  |
| Hermosto                                 | Yleiset           | heitehuimaus/huimaus, päänsärky   |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hyvin harvinainen | yskä  |
| Ruoansulatuselimistö                     | Hyvin harvinaiset | pahoinvointi  |
|  | Tuntematon        | ripuli  |
| Maksa ja sappi                           | Hyvin harvinaiset | maksaentsyymiarvojen nousu, muutokset maksan toiminnassa tai hepatiitti   |
| Iho ja ihonalainen kudos                 | Hyvin harvinaiset | angioedeema, ihottuma, urtikaria, kutina  |
| Luusto, lihakset ja sidekudos            | Hyvin harvinaiset | selkäkivut, nivelkivut, lihaskivut  |
| Munuaiset ja virtsatie                   | Hyvin harvinaiset | munuaisten toimintahäiriöt, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tällaisille reaktioille alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4) |

#### Laboratoriolöydökset

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

Kandesartaanisileksiiliin kokonaisturvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista

### Sydämen vajaatoiminnan hoito

Kandesartaanisileksiiliin haittavaikutusprofiili aikuisilla sydämen vajaatoimintapotilailla vastasi lääkeaineen farmakologisia ominaisuuksia ja potilaiden terveydentilaa. Kliinisessä CHARM-tutkimusohjelmassa, jossa kandesartaanisileksiiliä enintään 32 mg:n annoksin ( $n = 3\ 803$ ) verrattiin lumelääkkeeseen ( $n = 3\ 796$ ), 21,0 % kandesartaanisileksiiliä saaneista potilaista ja 16,1 % lumelääkettä saaneista potilaista keskeytti hoidon haittavaikutusten takia. Kaikkein yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta. Nämä tapahtumat olivat yleisempiä yli 70-vuotiailla potilailla, diabeetikoilla sekä tutkittavilla, jotka samanaikaisesti saivat muita reniini-angiotensini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita (etenkin, jos he saivat ACE:n estäjiä ja/tai spironolaktonia).

Alla olevassa taulukossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa sekä lääkeaineen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset.

| <b>Elinjärjestelmä</b>                   | <b>Esiintyvyys</b> | <b>Haittavaikutus</b>   |
|--|--------------------|---|
| Veri ja imukudos                         | Hyvin harvinaiset  | leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi  |
| Aineenvaihdunta ja ravitseminen          | Yleiset            | hyperkalemia  |
|  | Hyvin harvinaiset  | hyponatremia  |
| Hermosto                                 | Hyvin harvinaiset  | heitehuimaus, päänsärky   |
| Verisuonisto                             | Yleiset            | hypotensio  |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hyvin yleinen      | yskä  |
| Ruoansulatuselimistö                     | Hyvin harvinaiset  | pahoinvointi  |
|  | Tuntematon         | ripuli  |
| Maksa ja sappi                           | Hyvin harvinaiset  | maksaentsyymiarvojen nousu, muutokset maksan toiminnassa tai hepatiitti   |
| Iho ja ihonalainen kudos                 | Hyvin harvinaiset  | angioedeema, ihottuma, urtikaria, kutina  |
| Luusto, lihakset ja sidekudos            | Hyvin harvinaiset  | selkäkiput, nivelkiput, lihaskiput  |
| Munuaiset ja virtsatiet                  | Yleiset            | munuaisten toimintahäiriöt, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tällaisille reaktioille alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4) |

### *Laboratoriolöydökset*

Hyperkalemia ja munuaisten vajaatoiminta ovat yleisiä kandesartaanisileksiilihoitoa saavilla sydämen vajaatoimintapotilailla. Seerumin kreatiniini- ja kaliumpitoisuuksien säännöllistä seurantaa 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  
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 (joissa potilaat ovat ottaneet jopa 672 mg kandesartaanisileksiiliä) potilaat ovat toipuneet ilman jälkiseuraamuksia.

### Hoito

Oireenmukainen hoito ja elintoimintojen seuranta olisi aloitettava, jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei auta, lisätään plasmatilavuutta esim. isotonisen keittosuolaliuosinfuusion avulla. Sympatomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös käyttää, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät riitä.

Kandesartaania ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II antagonistit  
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 merkitystä pääte-elinten hypertrofian ja vaurioiden patogeenisissa. Angiotensiini II:n tärkeimmät fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan ja veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyypin 1 (AT<sub>1</sub>-) reseptorin välityksellä.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kandesartaanisileksiili on oraaliseen käyttöön tarkoitettu aihiolääke. Se muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruuansulatuskanavassa aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi. Kandesartaani on AT<sub>1</sub>-reseptoriselektiivinen angiotensiini 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 se vahvista bradykiniinin tai substanssi P:n vaikutuksia. Kandesartaania ja ACE:n estäjiä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksiiliä käyttäneillä potilailla esiintyi vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä käyttäneillä. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita sellaisia hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. Angiotensiini II (AT<sub>1</sub>)-reseptorien salpaus lisää plasman

reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoja suhteessa annokseen ja vähentää aldosteronipitoisuutta plasmassa.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### ***Hypertensio***

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

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

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

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

Kandesartaani lisää munuaisten verenvirtausta ja sillä joko ei ole vaikutusta glomerulusten suodattumisnopeuteen lainkaan tai sitten se lisää tätä nopeutta samalla kun munuaisten verisuonivastus ja filtraatiofraktio pienenevät. Kolme kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin tyypin 2 diabetes mellitusta ja mikroalbuminuriaa sairastavia verenpainepotilaita, kandesartaanisileksiitiili vähensi virtsaan erittyvän albumiinin määrää (albumiinin ja kreatiniinin suhde, keskimäärin 30 %, 95 %:n luottamusväli: 15–42 %). Tietoa kandesartaanin vaikutuksesta diabeettisen nefropatian etenemiseen ei ole olemassa.

Kerran päivässä annettujen 8–16 mg:n (keskimääräinen annos 12 mg) kandesartaanisileksiitiiliannosten vaikutuksia kardiovaskulaarisairastavuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), johon osallistui 4 937 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa, iäkästä potilasta (70–89 vuotiaita; 21 % oli  $\geq 80$ -vuotiaita), joiden verenpainetta oli tarkkailtu keskimäärin 3,7 vuoden ajan. Tutkimuksessa potilaat saivat kandesartaanisileksiitiiliä tai lumelääkettä, ja tarvittaessa potilaille lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien potilaiden ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman, eli merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien (kardiovaskulaarikuolleisuus, ei-fataalit aivohalvaukset ja ei-fataalit sydäninfarktit) ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Kandesartaania saaneiden ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa

1 000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89, 95 %:n CI 0,75–1,06,  $p = 0,19$ ).

#### *Pediatriset potilaat – hypertensio*

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

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

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

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

#### ***Sydämen vajaatoiminta***

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

Tähän lumelääkekontrolloituun, kaksoissokkoutettuun tutkimusohjelmaan osallistui potilaita, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA II–IV), ja tutkimusohjelma koostui kolmesta erillisestä tutkimuksesta: CHARM-Alternative -tutkimukseen ( $n = 2\,028$ ) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $\leq 40\%$  ja jotka eivät saaneet ACE:n estäjää siedettävyysongelmien (lähinnä yskän, 72 %) takia, CHARM-Added -tutkimukseen ( $n = 2\,548$ ) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $\leq 40\%$  ja jotka saivat ACE:n estäjää, ja CHARM-Preserved -tutkimukseen ( $n = 3\,023$ ) osallistui potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $> 40\%$ . Potilaat, joiden sydämen vajaatoiminnan hoito oli lähtötilanteessa optimaalinen, satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai kandesartaanisileksitiiliä (annos titrattiin 4 mg:sta tai 8 mg:sta kerran vuorokaudessa 32 mg:aan kerran vuorokaudessa tai suurimpaan siedettyyn annokseen; keskimääräinen annos oli 24 mg), ja heidän seuranta-aikansa mediaani oli 37,7 kuukautta. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen 63 % potilaista, jotka saivat edelleen kandesartaanisileksitiiliä (89 %), saivat 32 mg:n tavoiteannosta.

CHARM-Alternative -tutkimuksessa kandesartaani vähensi lumelääkkeeseen verrattuna merkitsevästi kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa [haitallisen tapahtuman todennäköisyyttä mittaava riskisuhde (hazard ratio, HR) 0,77; (95 %:n luottamusväli 0,67–0,89;  $p < 0,001$ )]. Tämä vastaa 23 %:n suhteellista riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 33,0 %:lla (95 %:n luottamusväli: 30,1–36,0) ja lumelääkettä saaneista potilaista 40,0 %:lla (95 %:n luottamusväli: 37,0–43,1) esiintyi tämä lopputapahtuma. Absoluuttinen ero ryhmien välillä oli 7,0 % (95 %:n luottamusväli: 11,2–2,8). Tutkimuksen aikana 14 potilaan oli saatava hoitoa, jotta vältettiin yksi kardiovaskulaaritapahtuman aiheuttama kuolema tai yksi sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sairaalahoito. Kandesartaani vähensi merkitsevästi myös mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden ja sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; riskisuhde 0,80 (95 %:n luottamusväli 0,70–0,92;  $p = 0,001$ ). Kandesartaanipotilaista 36,6 %:lla (95 %:n luottamusväli: 33,7–39,7) ja lumelääkepotilaista 42,7 %:lla (95 %:n luottamusväli: 39,6–45,8) esiintyi tämä lopputapahtuma. Absoluuttinen ero ryhmien välillä oli 6,0 % (95 %:n luottamusväli: 10,3–1,8). Näiden yhdistettyjen lopputapahtumien kuolleisuus- ja sairastavuuskomponentit (kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito) myötävaikuttivat kumpikin kandesartaanin suotuisiin vaikutuksiin. Kandesartaanisileksiitiilihoito paransi potilaiden NYHA-luokkaa ( $p = 0,008$ ).

CHARM-Added -tutkimuksessa kandesartaani vähensi lumelääkkeeseen verrattuna merkitsevästi kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; riskisuhde 0,85 (95 %:n luottamusväli 0,75–0,96;  $p = 0,011$ ). Tämä vastaa 15 %:n suhteellisen riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 37,9 %:lla (95 %:n luottamusväli: 35,2–40,6) ja lumelääkepotilaista 42,3 %:lla (95 %:n luottamusväli: 39,6–45,1) esiintyi tämä lopputapahtuma. Absoluuttinen ero ryhmien välillä oli 4,4 % (95 %:n luottamusväli: 8,2–0,6). Tutkimuksen aikana 23 potilasta saivat hoitoa, 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; riskisuhde 0,87 (95 %:n luottamusväli 0,78–0,98;  $p = 0,021$ ). Kandesartaanipotilaista 42,2 %:lla (95 %:n luottamusväli: 39,5–45,0) ja lumelääkepotilaista 46,1 %:lla (95 %:n luottamusväli: 43,4–48,9) esiintyi tämä lopputapahtuma. Absoluuttinen ero ryhmien välillä oli 3,9 % (95 %:n luottamusväli: 7,8–0,1). Näiden yhdistettyjen lopputapahtumien kuolleisuus- ja sairastavuuskomponentit myötävaikuttivat kumpikin kandesartaanin suotuisiin vaikutuksiin. Kandesartaanisileksiitiilihoito 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; riskisuhde 0,89 (95 %:n luottamusväli 0,77–1,03;  $p = 0,118$ ).

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

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

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

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

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta otettu kandesartaanisileksiili muuntuu lääkkeen oton jälkeen aktiiviseksi muodokseen, kandesartaaniksi. Kandesartaanin absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otetusta, kandesartaanisileksiiliä sisältävästä oraaliuoksesta on noin 40 %. Tablettimuotoisen lääkkeen suhteellinen hyötyosuus verrattuna saman annoksen antavaan oraaliuokseen on noin 34 % ja vaihtelua on hyvin vähän. Tablettien arvioitu biologinen hyötyosuus on näin ollen 14 %. Keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 3–4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. Terapeuttisella annostusalueella kandesartaanipitoisuudet seerumissa suurenevat lineaarisesti annosta suurennettaessa. Kandesartaanin farmakokinetiikassa ei ole havaittu sukupuolten välisiä eroja. Ruokailulla ei ole merkittävää vaikutusta kandesartaanin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävään pinta-alaan (AUC-arvoon).

Kandesartaani sitoutuu hyvin suurelta osin plasman proteiineihin (yli 99 %:sti). Kandesartaanin näennäinen jakautumistilavuus on 0,1 l/kg.

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyväksikäytettävyyteen.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaani erittyy pääosin muuttumattomana virtsan ja sapen kautta ja vain hyvin pienessä määrin maksametabolian jälkeen (CYP2C9). Saatavana olevat interaktiotutkimustulokset eivät viittaa minkäänlaisiin vaikutuksiin CYP2C9:ään tai CYP3A4:ään. *In vitro* -tulosten perusteella *in vivo* -interaktioita ei ole odotettavissa sellaisten lääkeaineiden kanssa, joiden metaboliat ovat riippuvaisia sytokromi P450:n isoentsyymeistä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4. Kandesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 9 tuntia. Lääkettä ei kerry elimistöön toistuvien annosten jälkeen.

Kandesartaanin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 0,37 ml/min/kg, josta munuaispuhdistuman osuus on noin 0,19 ml/min/kg. Munuaisten kautta kandesartaani poistuu sekä glomerulaarisuodatuksen että aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Suun kautta otetusta <sup>14</sup>C-leimatusta kandesartaanisileksiiliannoksesta noin 26 % erittyy virtsaan kandesartaanin muodossa ja noin 7 % inaktiivisena metaboliittina, kun noin 56 % annoksesta puolestaan erittyy muuttumattomana ulosteisiin ja noin 10 % ulosteisiin inaktiivisena metaboliittina.

#### Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

Ikäikäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla kandesartaanin  $C_{max}$  on noin 50 % suurempi ja AUC noin 80 % suurempi kuin nuoremmilla henkilöillä. Verenpaineaste ja haittavaikutusten esiintyvyys yhden kandesartaaniannoksen jälkeen ovat kuitenkin samankaltaiset sekä nuorilla että ikäikäillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta,  $C_{max}$ -arvo nousi noin 50 % ja AUC-arvo 70 % verrattuna normaalin munuaisfunktion omaavien henkilöiden arvoista kokeessa, jossa lääkettä annettiin toistuvasti. Puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) ei sen sijaan muuttunut verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla  $C_{max}$ -arvo suureni noin 50 % ja AUC-arvo puolestaan noin 110 %. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika oli lähes kaksinkertainen potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kandesartaania saavilta hemodialyysipotilailta mitattu AUC oli samanlainen kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilta potilailta mitattu.

Kahdessa tutkimuksessa, joihin kumpaankin osallistui lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, kandesartaanin keskimääräisen AUC-arvon todettiin suurentuneen noin 20 % toisessa tutkimuksessa ja noin 80 % toisessa tutkimuksessa (ks. kohta 4.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kandesartaanihoidosta ei ole kokemusta.

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

Iältään 6- < 17-vuotiaiden ryhmässä 22 lasta sai kerta-annoksena 16 mg:n tabletin. Korrelaatiota ei havaittu  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen ja iän välillä. Paino näyttää kuitenkin merkitsevästi korreloivan  $C_{max}$ - ( $p = 0.012$ ) ja AUC-arvojen ( $p = 0.011$ ) kanssa. Puhdistumasta ei ole kerätty tietoja ja siksi ei tiedetä, onko puhdistuman ja painon/iän välillä korrelaatiota tässä potilasryhmässä.

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

Kandesartaanisileksiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 1-vuotiailla lapsipotilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kliinisessä käytössä olevilla annostasoilla ei ole nähty merkkejä poikkeavista systeemisistä tai kohde-elintoksisuuksista. Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa suurilla annoksilla hiirille, rotille, koirille ja apinoille oli vaikutuksia munuaisiin sekä punasoluparametreihin. Kandesartaani laskee veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaani indusoi myös munuaisvaikutuksia (kuten interstitiaalinefriitti, tubulaarinen laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonnut plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet). Nämä saattavat olla seurausta verenpaineen alentumisen vuoksi muuttuneesta munuaisten läpivirtauksesta. Kandesartaani indusoi lisäksi jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa. Näiden muutosten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista

ominaisuuksista. Käytettäessä kandesartaania terapeuttisina annoksina ihmisille munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiaalla ei näytä olevan minkäänlaista merkitystä.

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

Sikiötoksisuutta on havaittu myöhäisraskauden aikana (ks. kohta 4.6).

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

Karsinogeenisuudesta ei ole todisteita.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmällä on ratkaiseva vaikutus munuaisten sikiökautiseen kehitykseen. Hyvin nuorilla hiirillä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksen on osoitettu johtavan munuaiskehityksen poikkeavuuksiin. Suoraan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden antaminen saattaa muuttaa munuaisten normaalia kehitystä. Siksi Candesarstad-valmistetta ei pidä antaa alle 1-vuotiaille 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**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

PVC-PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset. Pakkaus koot:

*Candesarstad 4 mg*: 7, 7 x 1 (yksittäispakattu), 10, 10 x 1 (yksittäispakattu), 14, 14 x 1 (yksittäispakattu), 28, 28 x 1 (yksittäispakattu), 30, 30 x 1 (yksittäispakattu), 50, 50 x 1 (yksittäispakattu), 56, 56 x 1 (yksittäispakattu), 90, 90 x 1 (yksittäispakattu), 98, 98 x 1 (yksittäispakattu), 100, 100 x 1 (yksittäispakattu) tablettia.

*Candesarstad 8 mg*: 7, 7 x 1 (yksittäispakattu), 10, 10 x 1 (yksittäispakattu), 14, 14 x 1 (yksittäispakattu), 28, 28 x 1 (yksittäispakattu), 30, 30 x 1 (yksittäispakattu), 50, 50 x 1 (yksittäispakattu), 56, 56 x 1

(yksittäispakattu), 90, 90 x 1 (yksittäispakattu), 98, 98 x 1 (yksittäispakattu), 100, 100 x 1 (yksittäispakattu), 112, 112 x 1 (yksittäispakattu), 126, 126 x 1 (yksittäispakattu), 140, 140 x 1 (yksittäispakattu), 154, 154 x 1 (yksittäispakattu), 168, 168 x 1 (yksittäispakattu), 182, 182 x 1 (yksittäispakattu), 196, 196 x 1 (yksittäispakattu) tablettia.

*Candesarstad 16 mg*: 7, 7 x 1 (yksittäispakattu), 10, 10 x 1 (yksittäispakattu), 14, 14 x 1 (yksittäispakattu), 28, 28 x 1 (yksittäispakattu), 30, 30 x 1 (yksittäispakattu), 50, 50 x 1 (yksittäispakattu), 56, 56 x 1 (yksittäispakattu), 90, 90 x 1 (yksittäispakattu), 98, 98 x 1 (yksittäispakattu), 100, 100 x 1 (yksittäispakattu), 112, 112 x 1 (yksittäispakattu), 126, 126 x 1 (yksittäispakattu), 140, 140 x 1 (yksittäispakattu), 154, 154 x 1 (yksittäispakattu), 168, 168 x 1 (yksittäispakattu), 182, 182 x 1 (yksittäispakattu), 196, 196 x 1 (yksittäispakattu) tablettia.

*Candesarstad 32 mg*: 7, 7 x 1 (yksittäispakattu), 10, 10 x 1 (yksittäispakattu), 14, 14 x 1 (yksittäispakattu), 28, 28 x 1 (yksittäispakattu), 30, 30 x 1 (yksittäispakattu), 50, 50 x 1 (yksittäispakattu), 56, 56 x 1 (yksittäispakattu), 90, 90 x 1 (yksittäispakattu), 98, 98 x 1 (yksittäispakattu), 100, 100 x 1 (yksittäispakattu), 112, 112 x 1 (yksittäispakattu), 126, 126 x 1 (yksittäispakattu), 140, 140 x 1 (yksittäispakattu), 154, 154 x 1 (yksittäispakattu), 168, 168 x 1 (yksittäispakattu), 182, 182 x 1 (yksittäispakattu), 196, 196 x 1 (yksittäispakattu) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Candesarstad 4 mg tabl: 28619

Candesarstad 8 mg tabl: 28620

Candesarstad 16 mg tabl: 28621

Candesarstad 32 mg tabl: 28622

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.01.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.03.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.2.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kotisivuilta.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Candesarstad 4 mg tabletter  
Candesarstad 8 mg tabletter  
Candesarstad 16 mg tabletter  
Candesarstad 32 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

#### Hjälpämne med känd effekt:

4 mg: Varje tablett innehåller 133,80 mg laktosmonohydrat.  
Varje tablett innehåller upp till 0,36 mg natrium.  
8 mg: Varje tablett innehåller 129,80 mg laktosmonohydrat.  
Varje tablett innehåller upp till 0,36 mg natrium.  
16 mg: Varje tablett innehåller 121,80 mg laktosmonohydrat.  
Varje tablett innehåller upp till 0,36 mg natrium.  
32 mg: Varje tablett innehåller 243,60 mg laktosmonohydrat.  
Varje tablett innehåller upp till 0,73 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Candesarstad 4 mg tabletter är vita, bikonvexa tabletter med en brytskåra på ena sidan och C4 tryckt på samma sida.  
Candesarstad 8 mg tabletter är vita, bikonvexa tabletter med en brytskåra på ena sidan och C8 tryckt på samma sida.  
Candesarstad 16 mg tabletter är vita, bikonvexa tabletter med en brytskåra på ena sidan och C16 tryckt på samma sida.  
Candesarstad 32 mg tabletter är vita, bikonvexa tabletter med en brytskåra på ena sidan och C32 tryckt på samma sida.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Candesarstad 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 mineralkortikoidreceptor-antagonister inte tolereras (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering vid hypertoni

Rekommenderad startdos och vanlig underhållsdos av Candesarstad är 8 mg en gång dagligen.

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

Candesarstad 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 kandesartan.

### *Äldre*

Ingen justering av startdosen är nödvändig för äldre patienter.

### *Patienter med minskad blodvolym*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

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

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Svarta patienter*

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

### *Pediatrik population*

*Barn och ungdomar 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  $\geq 50$  kg: hos patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll kan dosen ökas till 8 mg en gång dagligen och därefter vid behov till 16 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

Doser över 32 mg har inte studerats hos pediatrika patienter.

Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås inom 4 veckor.

För barn med möjlig minskad blodvolym (t.ex. patienter som behandlas med diuretika, särskilt de med nedsatt njurfunktion) bör behandling med Candesartan 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 pediatrika patienter*

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

#### *Barn under 1 års till <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.

Candesartan är kontraindicerat för barn under 1 års ålder (se avsnitt 4.3).

#### Dosering vid hjärtsvikt

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

Candesartan kan administreras med annan hjärtsviktsbehandling, inklusive ACE-hämmare, betablockerare, diuretika och digitalis eller en kombination av dessa läkemedel. Candesartan kan administreras samtidigt med en ACE-hämmare hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling för hjärtsvikt, när mineralokortikoidreceptor-antagonister inte tolereras.

Kombination av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum (t.ex. spironolaktin) och Candesartan rekommenderas inte och ska endast övervägas efter en noggrann utvärdering av nytta-riskförhållandet (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

#### *Särskilda patientpopulationer*

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

#### *Pediatrik population*

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

#### Administreringssätt

Oral användning.

Candesartan ska tas en gång dagligen med eller utan föda.

Kandesartans biotillgänglighet påverkas ej av födointag.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot kandesartancilexetil eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gravyt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas.
- Barn under 1 års ålder (se avsnitt 5.3).

- Samtidig användning av kandesartan och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### Hemodialys

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

##### Njurartärstenos

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

### Njurtransplantation

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

### Hypotension

Hypotension kan uppkomma hos hjärtsviktpatienter som behandlas med Candesarstad. 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 korrigerande av hypovolemi ska göras.

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

### Anestesi och kirurgi

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

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

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

### Primär hyperaldosteronism

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

### Hyperkalemi

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

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

### Allmänt

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

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

### Graviditet

Behandling med AIIRA bör inte påbörjas under graviditet. Såvida inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande behandlingar som

har fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. Om graviditet upptäcks, bör behandling med AIIRA omedelbart avbrytas och, vid behov, alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

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

#### Candesarstad innehåller laktos och natrium

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption, bör inte använda detta läkemedel.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

#### Graviditet

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

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

Det är känt att exponering för behandling med AIIRA under andra och tredje trimestern ger toxiska effekter hos människofoster (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, retarderad skullförbening) och hos nyfödda (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för AIIRA har skett under graviditetens andra eller tredje trimester, rekommenderas ultraljudsundersökning av njurfunktion och skalle. Spädbarn, vars mödrar har använt AIIRA, bör observeras noga med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Amning

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

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

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

#### **4.8 Biverkningar**

##### Behandling av hypertoni

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

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

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

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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| <b>Organsystem</b>                      | <b>Frekvens</b>  | <b>Biverkning</b>                       |
|---|------------------|---|
| Infektioner och infestationer           | Vanliga          | Luftvägsinfektion                       |
| Blodet och lymfsystemet                 | Mycket sällsynta | Leukopeni, neutropeni och agranulocytos |
| Metabolism och nutrition                | Mycket sällsynta | Hyperkalemi, hyponatremi                |
| Centrala och perifera nervsystemet      | Vanliga          | Yrsel/vertigo, huvudvärk                |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Mycket sällsynta | Hosta                                   |

| Organsystem                           | Frekvens            | Biverkning  |
|---------------------------------------|---------------------|---|
| 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, inkluderande njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4). |

#### Laboratorievärden

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

#### Pediatrisk population

Kandesartancilexetils säkerhet övervakades hos 255 barn och ungdomar i åldern 6 till <18 år med hypertoni i en 4-veckors klinisk effektstudie och en 1-års öppen studie (se avsnitt 5.1). I nästan alla olika klassificeringar av organsystem ligger biverkningsfrekvensen hos barn inom området vanliga/mindre vanliga biverkningar. Även om biverkningarnas art och svårighetsgrad liknar dem hos vuxna (se tabell ovan) är frekvensen av alla biverkningar högre hos barn och ungdomar, särskilt vid:

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

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

#### Behandling av hjärtsvikt

Biverkningsprofilen för kandesartancilexetil hos vuxna hjärtsviktpatienter stämde överens med läkemedlets farmakologi och patienternas hälsostatus. I det kliniska programmet CHARM, där kandesartancilexetil i doser upp till 32 mg (n=3803) jämfördes med placebo (n=3796), avbröt 21,0% i kandesartancilexetilgruppen och 16,1% i placebogrupperna behandlingen på grund av biverkningar. De vanligaste, rapporterade biverkningarna var hyperkalemi, hypotension och nedsatt njurfunktion.

Dessa biverkningar var vanligare hos patienter som var äldre än 70 år, diabetiker eller patienter som fick andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, i synnerhet en ACE-hämmare och/eller spironolakton.

Nedanstående tabell visar biverkningar från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsintroduktion:

| Organsystem | Frekvens | Biverkning |
|-------------|----------|------------|
|-------------|----------|------------|

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

#### *Laboratorievärden:*

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

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

### Åtgärder

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

Kandesartan kan inte elimineras med hemodialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister

ATC-kod: C09CA06

### Verkningsmekanism

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

### Farmakodynamisk effekt

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

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### ***Hypertoni***

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

Den blodtryckssänkande effekten inträder vanligen inom 2 timmar efter en engångsdos av kandesartancilexetil. Vid kontinuerlig behandling erhålls vanligtvis merparten av blodtrycks-sänkningen med given dos inom 4 veckor och effekten kvarstår vid långtidsbehandling. Enligt en meta-analys var den genomsnittliga tilläggs effekten liten vid dosökning från 16 mg till 32 mg en gång per dag. Om hänsyn tas till den inter-individuella variabiliteten kan dock en effekt större än den genomsnittliga förväntas hos en del patienter. Kandesartancilexetil givet en gång dagligen ger effektiv och jämn blodtrycks-sänkning 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 1268 patienter med mild till måttlig hypertoni. Blodtrycksreduktionen (systoliskt/diastoliskt) var 13,1/10,5 mmHg med kandesartancilexetil 32 mg en gång dagligen och 10,0/8,7 mmHg med losartan kalium 100 mg en gång dagligen (skillnader i blodtrycksreduktion 3,1/1,8 mmHg, p <0,0001/p <0,0001).

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

Läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har en mindre uttalad blodtryckssänkande

effekt hos svarta patienter (som vanligtvis har låga nivåer av plasmarenin) än hos icke svarta patienter. Detta gäller även för kandesartan. I en öppen klinisk prövning omfattande 5156 patienter med diastolisk hypertoni, var blodtrycksreduktionen med kandesartanbehandling signifikant lägre hos svarta än hos icke svarta patienter (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

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

Effekten av kandesartancilexetil 8-16 mg (genomsnittlig dos 12 mg) en gång dagligen på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet utvärderades i en randomiserad klinisk prövning på 4 937 äldre patienter (70-89 år; 21 % 80 år eller äldre) med mild till måttlig hypertoni vilka följdes under 3,7 år i medeltal (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Patienterna erhöll kandesartancilexetil eller placebo tillsammans med en annan antihypertonibehandling givet vid behov. Blodtrycket reducerades från 166/90 till 145/80 mm Hg i kandesartangruppen, och från 167/90 till 149/82 i kontrollgruppen. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i primärt effektmått, större kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär mortalitet, icke-dödlig stroke och icke-dödlig hjärtinfarkt). Det inträffade 26,7 händelser på 1000 patientår i kandesartangruppen mot 30,0 händelser på 1000 patientår i kontrollgruppen (relativ risk 0,89, 95 % KI 0,75 till 1,06,  $p=0,19$ ).

#### *Pediatrisk population – hypertoni*

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

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

Hos barn i åldern 6 till <17 år randomiserades 240 patienter till att få antingen placebo eller låga, medelhöga eller höga doser av kandesartancilexetil i förhållandet 1:2:2:2. För barn som vägde <50 kg var doserna av kandesartancilexetil 2, 8 eller 16 mg en gång dagligen. Hos barn som vägde >50 kg var doserna av kandesartancilexetil 4, 16 eller 32 mg en gång dagligen. Kandesartan i poolade doser sänkte SBP i sittande position med 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) och DBP i sittande ( $p=0,0029$ ) med 6,6 mmHg från utgångsvärdet. I placebogruppen skedde också en sänkning med 3,7 mmHg av SBP i sittande position ( $p=0,0074$ ) och 1,80 mmHg för DBP i sittande ( $p=0,0992$ ) från utgångsvärdet. Trots den stora placeboeffekten var alla individuella doser av kandesartan (och alla poolade doser) signifikant bättre än placebo. Maximalt svar när det gällde sänkning av blodtrycket hos barn under och över 50 kg uppnåddes vid doserna 8 mg respektive 16 mg och effekten planade därefter ut. Av dem som rekryterades var 47 % svarta patienter och 29 % var flickor; genomsnittlig ålder  $\pm$  SD var  $12,9 \pm 2,6$  år.

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

#### ***Hjärtsvikt***

Behandling med kandesartancilexetil reducerar mortalitet och sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt samt förbättrar symtomen hos patienter med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion. Detta har visats i

CHARM-programmet (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity).

Detta placebokontrollerade, dubbelblinda studieprogram, inkluderande hjärtsviktpatienter med funktionsklass NYHA II-IV, utgjordes av tre separata studier: CHARM-Alternative (n=2028) 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=2548) som inkluderade patienter med LVEF  $\leq$  40 % och som behandlades med en ACE-hämmare samt CHARM-Preserved (n=3023) som inkluderade patienter med LVEF  $>$  40 %. Patienter med optimal hjärtsviktsbehandling vid studiestart randomiserades till att få placebo eller kandesartancilexetil (titrerat från 4 mg eller 8 mg en gång per dygn till 32 mg en gång per dygn eller högsta tolererade dos, genomsnittlig dos 24 mg) och följdes sedan under en mediantid på 37,7 månader. Efter 6 månaders behandling hade 63 % av patienterna som fortfarande tog kandesartancilexetil (89 %) nått måldosen 32 mg.

I CHARM-Alternative reducerades den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär mortalitet och/eller första sjukhusinläggningen p.g.a. 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 och/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. 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. 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 och/eller första sjukhusinläggningen p.g.a. hjärtsvikt reducerades också signifikant med kandesartan HR 0,87 (95 % KI 0,78 till 0,98,  $p=0,021$ ). Av de patienter, som fick kandesartan uppnådde 42,2 % (95 % KI: 39,5 till 45,0) och av de patienter som fick placebo uppnådde 46,1 % (95 % KI: 43,4 till 48,9) detta effektmått, absolut skillnad 3,9 % (95 % KI: 7,8 till 0,1). Både mortaliteten och morbiditeten i dessa sammansatta effektvariabler bidrog till den fördelaktiga effekten av kandesartan. Behandling med kandesartancilexetil resulterade i förbättrad funktionsklass enligt NYHA ( $p=0,020$ ).

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

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

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

behandlingsriktlinjer, eller inte.

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption och distribution

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

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

Kandesartans biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

### Metabolism och eliminering

Kandesartan elimineras huvudsakligen oförändrat via urin och galla, och endast i mindre utsträckning via metabolisering i levern (CYP2C9). Tillgängliga interaktionsstudier indikerar ingen effekt på CYP2C9 och CYP3A4. Baserat på *in vitro*-data förväntas ingen interaktion uppstå *in vivo* med läkemedel vars metabolism

är beroende av cytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Terminal halveringstid för kandesartan är ungefär 9 timmar. Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering.

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

#### Farmakokinetik hos 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 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 den hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

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

#### *Pediatrik population*

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

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

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

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

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

juxtaglomerulära celler inte ha någon relevans.

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

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

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

Karcinogenicitet har inte kunnat påvisas.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat, majsstärkelse, hydroxipropylcellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, trietylцитrat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-PVDC/Aluminium-blisters Förpackningsstorlekar:

*Candesarstad 4 mg*: 7, 7 x 1 (endoblisters), 10, 10 x 1 (endoblisters), 14, 14 x 1 (endoblisters), 28, 28 x 1 (endoblisters), 30, 30 x 1 (endoblisters), 50, 50 x 1 (endoblisters), 56, 56 x 1 (endoblisters), 90, 90 x 1 (endoblisters), 98, 98 x 1 (endoblisters), 100, 100 x 1 (endoblisters) tabletter.

*Candesarstad 8 mg*: 7, 7 x 1 (endoblisters), 10, 10 x 1 (endoblisters), 14, 14 x 1 (endoblisters), 28, 28 x 1 (endoblisters), 30, 30 x 1 (endoblisters), 50, 50 x 1 (endoblisters), 56, 56 x 1 (endoblisters), 90, 90 x 1 (endoblisters), 98, 98 x 1 (endoblisters), 100, 100 x 1 (endoblisters), 112, 112 x 1 (endoblisters), 126, 126 x 1 (endoblisters), 140, 140 x 1 (endoblisters), 154, 154 x 1 (endoblisters), 168, 168 x 1 (endoblisters), 182, 182 x 1 (endoblisters), 196, 196 x 1 (endoblisters) tabletter.

*Candesarstad 16 mg*: 7, 7 x 1 (endosblister), 10, 10 x 1 (endosblister), 14, 14 x 1 (endosblister), 28, 28 x 1 (endosblister), 30, 30 x 1 (endosblister), 50, 50 x 1 (endosblister), 56, 56 x 1 (endosblister), 90, 90 x 1 (endosblister), 98, 98 x 1 (endosblister), 100, 100 x 1 (endosblister), 112, 112 x 1 (endosblister), 126, 126 x 1 (endosblister), 140, 140 x 1 (endosblister), 154, 154 x 1 (endosblister), 168, 168 x 1 (endosblister), 182, 182 x 1 (endosblister), 196, 196 x 1 (endosblister) tabletter.

*Candesarstad 32 mg*: 7, 7 x 1 (endosblister), 10, 10 x 1 (endosblister), 14, 14 x 1 (endosblister), 28, 28 x 1 (endosblister), 30, 30 x 1 (endosblister), 50, 50 x 1 (endosblister), 56, 56 x 1 (endosblister), 90, 90 x 1 (endosblister), 98, 98 x 1 (endosblister), 100, 100 x 1 (endosblister), 112, 112 x 1 (endosblister), 126, 126 x 1 (endosblister), 140, 140 x 1 (endosblister), 154, 154 x 1 (endosblister), 168, 168 x 1 (endosblister), 182, 182 x 1 (endosblister), 196, 196 x 1 (endosblister) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2 - 18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

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

Candesarstad 4 mg tabl: 28619  
Candesarstad 8 mg tabl: 28620  
Candesarstad 16 mg tabl: 28621  
Candesarstad 32 mg tabl: 28622

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

Datum för det första godkännandet: 30.01.2012  
Datum för den senaste förnyelsen: 29.03.2016

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

23.2.2021