

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candesartan/Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg tabletit

Candesartan/Indapamide Krka 16 mg/2,5 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Candesartan/Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg tabletit*

Yksi tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksetiiliä ja 2,5 mg indapamidia.

*Candesartan/Indapamide Krka 16 mg/2,5 mg tabletit*

Yksi tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksetiiliä ja 2,5 mg indapamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

	8 mg/2,5 mg tabletit	16 mg/2,5 mg tabletit
Laktoosi (monohydraattina)	48,74 mg	41,12 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

8 mg/2,5 mg tabletit: Valkoiset tai lähes valkoiset, pyöreät, kaksoiskuperat tabletit, joiden toisella puolella merkintä "C11". Tabletin halkaisija 7 mm.

16 mg/2,5 mg tabletit: Vaaleanpunaisen kirjavat, pyöreät, kaksoiskuperat tabletit, joiden toisella puolella merkintä "C12". Tabletin halkaisija 7 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Candesartan/Indapamide Krka on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi aikuispotilaille, joiden essentiaalinen hypertensio on jo ennestään hallinnassa samanaikaisesti annettavilla kandesartaanilla ja indapamidilla, kun niitä annetaan samoina annoksina kuin yhdistelmävalmisteessa, mutta erillisinä tabletteina.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti tiettyä vahvuutta kerran vuorokaudessa.

Kiinteäannoksinen yhdistelmähoito ei sovi aloitushoidoksi.

Potilaan sairauden pitää olla hallinnassa erillisinä tabletteina otettavien vaikuttavien aineiden pysyvillä annoksilla ennen Candesartan/Indapamide Krka -hoitoon siirtymistä. Candesartan/Indapamide Krka -

annoksen pitää perustua yhdistelmänä otettujen erillisten vaikuttavien aineiden annoksiin ennen yhdistelmävalmisteeseen siirtymistä.

Jos annosta on tarpeen muuttaa, annostitus on tehtävä samoja vaikuttavia aineita sisältävillä erillisillä valmisteilla.

### Erityispotilasryhmät

#### *Iäkkäät*

Iäkkäillä plasman kreatiniiniarvo on suhteutettava ikään, painoon ja sukupuoleen. Iäkkäitä potilaita voidaan hoitaa ottaen huomioon munuaisten toiminta.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat*

Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavilla. Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit tehoavat täysin vain, jos munuaisten toiminta on normaali tai heikentynyt vain vähäisessä määrin.

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat*

Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja/tai kolestaasia sairastavilla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### *Mustaihoiset potilaat*

Candesartan/Indapamide Krka alentaa mustaihoisten verenpainetta vähemmän kuin ei-mustaihoisten verenpainetta johtuen vaikuttavasta aineesta kandesartaanista (ks. kohta 5.1).

#### *Pediatriset potilaat*

Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille. Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa tässä populaatiossa ei ole varmistettu.

### Antotapa

Suun kautta.

Candesartan/Indapamide Krka otetaan kerran vuorokaudessa aamuisin ruuan kanssa tai tyhjiin mahaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi.
- Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 4.4).
- Hepaattinen enkefalopatia.
- Hypokalemia.
- Alle 1 vuoden ikäiset lapset (ks. kohta 5.3).

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

Kaikki varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, jotka liittyvät yksittäisiin lääkeaineisiin, koskevat myös Candesartan/Indapamide Krka -valmistetta.

### Munuaisten vajaatoiminta

Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavilla (ks. kohta 4.3).

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

Kun kandesartaania annetaan hypertensiopotilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitasojen ajoittaista seurantaa.

Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit ovat tehokkaita vain, jos munuaisfunktio on normaali tai vain lievästi heikentynyt (plasman kreatiiniini < 25 mg/l eli < 220 µmol/l aikuisilla). Iäkkäillä plasman kreatiniinipitoisuus tulee suhteuttaa ikään, painoon ja sukupuoleen. Diureettihoito aiheuttaa hoidon alkuvaiheessa hypovolemiata nesteen ja natriumin menetyksen vuoksi. Tämä johtaa glomerulaarisen filtraation vähenemiseen ja veren urea- ja plasman kreatiniinipitoisuus voi suurentua. Tällä ohimenevällä toiminnallisella munuaisten vajaatoiminnalla ei ole merkitystä henkilöille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, mutta se voi kuitenkin huonontaa potilaalla ennestään olevaa munuaisten vajaatoimintaa.

### Maksan vajaatoiminta

Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja/tai kolestaasia sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Tiatsidisukuiset diureetit voivat aiheuttaa maksan vajaatoiminnan yhteydessä, ja etenkin elektrolyyttihäiriön yhteydessä, hepaattisen enkefalopatian, joka voi edetä maksakoomaksi. Jos tällaista esiintyy, Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

### Hemodialyysi

Dialyysin aikana verenpaine voi olla erityisen herkkä AT<sub>1</sub>-reseptorisaipaukselle pienentyneen plasmavolyymien ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaation seurauksena. Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavilla (ks. kohta 4.3).

### Munuaisvaltimon ahtautuma

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

### Munuaisensiirto

Käyttökokemusta kandesartaanista potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole.

### Hypotensio

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

Candesartan/Indapamide Krka ei sovellu aloitushoidoksi. Potilaan sairauden pitää olla hallinnassa erillisinä tabletteina samanaikaisesti otettavien vaikuttavien aineiden pysyvillä annoksilla ennen Candesartan/Indapamide Krka -hoitoon siirtymistä.

### Anestesia ja leikkaus

Potilailla, joita hoidetaan angiotensiini II -reseptorin salpaajilla, saattaa esiintyä hypotensiota anestesian ja leikkauksen aikana, mikä johtuu reniini-angiotensiinijärjestelmän salpauksesta. Hyvin

harvoin hypotensio voi olla niin vaikea, että tarvitaan laskimonsisäistä nesteytystä ja/tai vasopressoreiden käyttöä.

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

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

#### Primaari hyperaldosteronismi

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

#### Plasman kaliumpitoisuus

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

ACE:n estäjän, kaliumia säästävän diureetin (esim. spironolaktoni) ja kandesartaanin yhdistelmää ei suositella ja sitä tulee harkita ainoastaan huolellisen mahdollisten hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

Kaliumvaje ja hypokalemia ovat merkittäviä tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien, kuten indapamidin, aiheuttamia haittavaikutuksia. Hypokalemia voi aiheuttaa lihassairauksia tai lihasten toimintahäiriöitä. Rabdomyolyyssia on raportoitu pääasiassa vaikea-asteisen hypokalemian yhteydessä. Hypokalemian (< 3,4 mmol/l) kehittyminen tulee estää riskiryhmiin kuuluvilla potilailla: henkilöillä, joiden ravitsemustila on heikentynyt ja/tai jotka käyttävät useita lääkkeitä samanaikaisesti, iäkkäillä, kirroosipotilailla, joilla on turvotusta ja askitesta, sekä sepelvaltimotautia ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näillä potilailla hypokalemia lisää digitalisvalmisteiden toksisuutta ja arytmiariskiä.

Potilaat, joilla on pidentynyt QT-aika (synnynnäinen tai iatrogeeninen) kuuluvat myös riskiryhmään. Hypokalemia ja bradykardia altistavat vakaville arytmioille, varsinkin hengenvaaralliselle kääntyvien kärkien takykardialle (torsades de pointes).

Näiden potilaiden plasman kaliumpitoisuutta tulee seurata tiheästi; ensimmäisen kerran jo ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Todettu hypokalemia tulee korjata. Seerumin pienen magnesiumipitoisuuden yhteydessä havaittu hypokalemia ei välttämättä reagoi hoitoon, ellei seerumin magnesiumipitoisuutta korjata.

Kandesartaani voi aiheuttaa hyperkalemiaa, kun taas indapamidi voi johtaa hypokalemiaan, mikä tukee niiden samanaikaisen käytön perusteita.

#### Plasman natriumpitoisuus

Plasman natriumpitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Plasman natriumpitoisuuden pieneneminen voi olla aluksi oireetonta, joten säännöllinen seuranta on siksi välttämätöntä. Iäkkäiden potilaiden ja kirroosipotilaiden natriumarvoja on seurattava vielä tiheämmin (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Kaikki diureetit saattavat aiheuttaa hyponatremiaa, joka saattaa joskus johtaa vakaviin seurauksiin. Hyponatremia ja hypovolemia saattavat aiheuttaa dehydraatiota ja ortostaattista hypotensiota. Samanaikainen kloridi-ionihukka saattaa aiheuttaa sekundaarisen kompensatorisen metabolisen alkaloosin, jonka ilmaantuvuus on vähäistä ja vaikeusaste on lievä.

#### Plasman magnesiumipitoisuus

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien, mukaan lukien indapamidin, on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mistä saattaa seurata hypomagnesemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

### Plasman kalsiumpitoisuus

Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa vähäisen ja ohimenevän plasman kalsiumpitoisuuden suurenemisen. Varsinainen hyperkalsemia saattaa johtua aiemmin toteamattomasta lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Diureettihoito on lopetettava ennen lisäkilpirauhasen toiminnan tutkimista.

### Verensokeriarvot

Indapamidihoitoa saavien diabeetikkojen verensokeriarvojen seuranta on tärkeää, etenkin hypokalemian yhteydessä.

### Virtsahappo

Indapamidihoitoa saavien hyperurikemiapotilaiden taipumus kihtikohtauksiin voi olla suurentunut.

### Yleistä

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

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

### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikana 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 raskaudenaikaista altistusta tapahdu (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

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

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

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

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

### Valoherkkyys

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyysreaktio, hoito on suositeltavaa lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

## Urheilijat

Urheilijoiden tulee ottaa huomioon, että valmisteen sisältämä indapamidi saattaa antaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

## Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään myopiaan ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita, jotka tyypillisesti ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkehoidon aloittamisesta, ovat äkillisesti heikentynyt näöntarkkuus tai silmäkipu. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on keskeyttää lääkehoito mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, voidaan joutua harkitsemaan pikaista lääkehoitoa tai kirurgista hoitoa. Akuutin ahdaskulmaglaukooman riskitekijöitä voivat olla aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

## Apuaineet

### *Candesartan/Indapamide Krka sisältää laktoosia*

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

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

### ***Kandesartaaniin ja indapamidiin liittyvät yhteisvaikutukset***

#### Yhdistelmät, joita ei suositella

##### *Litium*

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu palautuvaa seerumin litiumpitoisuuden kohoamista ja toksisuutta. Angiotensiini II-reseptorin salpaajia käytettäessä voi ilmaantua samanlainen vaikutus. Kandesartaanin käyttöä litiumin kanssa ei suositella.

Indapamidin ja litiumin yhteiskäyttö saattaa suurentaa plasman litiumpitoisuutta sekä aiheuttaa samanlaisia litiumyliannoksen oireita kuin suolattoman dieetin yhteydessä (vähentynyt litiumin erittyminen virtsaan). Jos Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttöä pidetään välttämättömänä, plasman litiumpitoisuutta tulee seurata huolellisesti ja annostusta tarvittaessa muuttaa käyttämällä yksittäisiä vaikuttavia aineita.

##### *Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE:n) estäjät*

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 verrattuna vain yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

On olemassa äkillisen hypotension ja/tai akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski aloitettaessa ACE:n estäjähoitoa potilaalle, jolla on hyponatremia (erityisesti munuaisvaltimostennoosin yhteydessä).

Verenpainepotilailta, joille edeltävä diureettihoido on aiheuttanut natriumvajeen, on aiheellista joko:

- lopettaa Candesartan/Indapamide Krka -hoito 3 päivää ennen ACE:n estäjähoidon aloittamista ja jatkaa myöhemmin kaliumpitoisuutta laskevalla diureetilla mikäli tarpeen
- tai aloittaa hoito pienellä ACE:n estäjäannoksella ja suurentaa annostusta hitaasti.

Kaikkien ACE:n estäjähoitoa saavien potilaiden munuaistoimintaa (plasman kreatiniinia) tulee seurata ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

## Yhdistelmät, joiden käyttö vaatii varotoimia

*Suun kautta otettavat tulehduskipulääkkeet (NSAID:it), mukaan lukien COX-2 selektiiviset tulehduskipulääkkeet sekä asetyylisalisyylihappo suurina annoksina ( $\geq 3$  g/vrk)*

Angiotensiini II-reseptorin salpaajien, kuten kandesartaanin, verenpainetta laskeva vaikutus voi heikentyä, kun niitä käytetään samanaikaisesti ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (ns. NSAID-lääkkeet) kanssa (esim. selektiiviset COX-2 estäjät, asetyylisalisyylihappo [ $> 3$  g/vrk], ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet). Samoin kuin ACE:n estäjien kohdalla, samanaikainen angiotensiini II-reseptorin salpaajien ja NSAID-lääkkeiden käyttö lisää munuaistoiminnan heikentymisen riskiä ja saattaa johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan sekä seerumin kaliumpitoisuuden lisääntymiseen, erityisesti potilailla, joilla on jo ennestään munuaisten toimintahäiriö. Yhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäiden potilaiden hoitoon. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita lääkkeiden yhteiskäytön aloituksen yhteydessä ja määrävälein sen jälkeen.

Indapamidin antihypertensiivinen vaikutus saattaa heikentyä. Nestehukasta kärsivillä potilailla äkillisen munuaisten vajaatoiminnan vaara (glomerulussuodatus heikkenee) on suurempi. Tällaisessa tilanteessa potilaalle tulee antaa nestehoitoa, ja munuaisten toimintaa on seurattava hoidon alussa.

## Muut huomioon otettavat yhdistelmät

*Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni)*

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkevalmisteiden (esim. hepariini) samanaikainen käyttö voi lisätä kaliumpitoisuutta.

Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Vaikka yhdistelmäkäyttö on perusteltua tietyille potilaille, heillä saattaa silti esiintyä hypokalemiaa tai hyperkalemiaa (etenkin munuaisten vajaatoimintaa tai diabetesta sairastavilla potilailla). Plasman kaliumpitoisuutta ja EKG:tä tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa hoitoa.

## ***Kandesartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset***

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

## ***Indapamidiin liittyvät yhteisvaikutukset***

### Yhdistelmät, joiden käyttö vaatii varotoimia

*Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet*

- luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi, bretylium)
- tietyt psykoosilääkkeet:
  - fentiatsiinit (esim. klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoriperatsiini)
  - bentsamidit (esim. amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi)
  - butyrofenonit (esim. droperidoli, haloperidoli)
- muut psykoosilääkkeet (esim. pimotsidi)
- muut lääkkeet (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini laskimoon, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, moksifloksasiini, vinkamiini laskimoon, metadoni, astemitsoli, terfenadiini).

Näiden lääkkeiden yhteiskäytössä kammioperäisten rytmihäiriöiden, erityisesti torsades de pointes -takykardian riski on lisääntynyt (hypokalemia on riskitekijä). Mahdollinen hypokalemia tulee todeta ja tarvittaessa korjata, ennen kuin näiden yhdistelmien käyttö aloitetaan. Kliinistä tilaa, plasman

elektrolyyttejä ja EKG:tä tulee seurata. Jos potilaalla on hypokalemiaa, on käytettävä lääkkeitä, jotka eivät aiheuta torsades de pointes -takykardiaa.

*Muut hypokalemiaa aiheuttavat yhdisteet: amfoterisiini B (laskimoon annettuna), glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuina), tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit*

Hypokalemian riski on suurentunut (additiivinen vaikutus).

Plasman kaliumarvoja on seurattava ja ne on tarvittaessa korjattava. Tämä on huomioitava etenkin samanaikaisen digitalishoidon yhteydessä. Laksatiivina on käytettävä valmistetta, joka ei stimuloi suolta.

*Baklofeeni*

Verenpainetta alentava vaikutus voimistuu.

Tällaisessa tilanteessa potilaan tulisi juoda riittävästi ja munuaisten toimintaa on seurattava hoitoa aloitettaessa.

*Digitalisvalmisteet*

Hypokalemia ja/tai hypomagnesemia altistavat digitaalisen toksisille vaikutuksille.

Plasman kaliumpitoisuutta, magnesiumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa on tarvittaessa muutettava.

Erityistä varovaisuutta edellyttävät yhdistelmät

*Allopurinoli*

Samanaikainen indapamidihoito voi lisätä yliherkkyysoireiden ilmaantuvuutta allopurinolille.

Muut huomioon otettavat lääkeaineyhdistelmät

*Metformiini*

Metformiinista johtuvan maitohappoasidoosin riski suurenee, koska diureetteihin ja etenkin loop-diureetteihin liittyy munuaisten toiminnallisen vajaatoiminnan mahdollisuus. Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiniiniarvot ylittävät 15 mg/l (135 µmol/l) miehillä ja 12 mg/l (110 µmol/l) naisilla.

*Jodia sisältävä varjoaine*

Jos potilaalla on diureeteista johtuva nestevaje, äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, etenkin jos potilas saa suuria annoksia jodia sisältävää varjoainetta. Potilaalle on annettava nesteytystä ennen jodia sisältävän yhdisteen antamista.

*Imipramiinin kaltaiset masennuslääkkeet ja neuroleptit*

Verenpainetta alentava vaikutus tehostuu ja ortostaattisen hypotension riski lisääntyy (additiivinen vaikutus).

*Kalsium(suolat)*

Hyperkalsemian riski, joka aiheutuu heikentyneestä kalsiumin eliminaatiosta virtsaan.

*Siklosporiini, takrolimuusi*

Plasman kreatiniiniarvojen suurentumisen riski siklosporiinipitoisuuden säilyessä muuttumattomana myös ilman neste- tai natriumvajetta.

*Kortikosteroidit, tetrakosaktidi (systemisesti annettuina)*

Verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä (kortikosteroidien aiheuttama nesteen ja natriumin kertyminen elimistöön).



## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ja valmisteen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista. Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

### Raskaus

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

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

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

Indapamidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskauden lopputulos). Pitkäkestoinen tiatsidialtistus kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi pienentää äidin plasmatilavuutta sekä heikentää kohdun ja istukan verenkiertoa, mistä saattaa aiheutua sikiön ja istukan iskemia ja kasvun hidastumista.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa indapamidilla ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi indapamidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

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

Ei ole riittävästi tietoa indapamidin/metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä. Yliherkkyyttä sulfonamidijohdoksille ja hypokalemiaa saattaa esiintyä. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Indapamidi on hyvin samankaltainen kuin tiatsididiureetit, joihin on imetyksen aikana liittynyt maidon erityksen vähenemistä tai jopa estyminen.

Indapamidia ei suositella rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu vaikutuksia naaras- ja urosrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkin yksittäisissä tapauksissa saattaa esiintyä verenpaineen laskuun liittyviä erilaisia reaktioita, ja on otettava huomioon, että joskus Candesartan/Indapamide Krka -hoidon aikana voi ilmaantua heitehuimausta tai väsymystä. Ajokyky tai koneidenkäyttökyky voivat tällöin heiketä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut kandesartaaniin liittyvät haittapahtumat ovat olleet lieviä ja ohimeneviä. Kandesartaaniannos tai potilaan ikä eivät vaikuttaneet haittapahtumien esiintymistiheyteen. Haittavaikutusten aiheuttamia hoidon keskeytyksiä oli saman verran kandesartaanilla (3,1 %) ja plasebolla (3,2 %).

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

Yleisimmin raportoituja indapamidiin liittyviä haittavaikutuksia ovat hypokalemia, yliherkkyysoireet, lähinnä ihon yliherkkyysoireet potilailla, joilla on alttius allergialle ja astmaattisille reaktioille sekä makulopapulaarisille ihottumille.

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

##### Haittavaikutustaulukko

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Kandesartaani</b>	<b>Indapamidi</b>
<i>Infektiot</i>	Hengitystieinfektio	Yleinen	–
<i>Veri ja imukudos</i>	Leukopenia, agranulosytoosi	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Neutropenia	Hyvin harvinainen	–
	Trombosytopenia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia	–	Hyvin harvinainen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hyperkalemia	Hyvin harvinainen	Yleinen
	Hyponatremia	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Hypokloremia, hypomagnesemia	–	Harvinainen
	Hyperkalsemia	–	Hyvin harvinainen
<i>Hermosto</i>	Huimaus (vertigo), päänsärky	Yleinen	Harvinainen
	Väsymys, parestesiat	–	Harvinainen
	Pyörtyminen	–	Tuntematon

<i>Silmät</i>	Myopia, näön sumeneminen, näkökyvyn heikentyminen, akuutti ahdaskulmaglaukooma, silmän suonikalvon effuusio	–	Tuntematon
<i>Sydän</i>	Rytmihäiriöt	–	Hyvin harvinainen
	Torsade de pointes -takykardia (saattaa johtaa kuolemaan) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	–	Tuntematon
<i>Verisuonisto</i>	Hypotensio	–	Hyvin harvinainen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä	Hyvin harvinainen	–
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Ripuli	Tuntematon	–
	Oksentelu	–	Melko harvinainen
	Ummetus, suun kuivuminen	–	Harvinainen
	Haimatulehdus	–	Hyvin harvinainen
<i>Maksa ja sappi</i>	Maksan toimintahäiriöt	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Maksaentsyymiarvojen nousu	Hyvin harvinainen	–
	Hepatiitti	Hyvin harvinainen	Tuntematon
	Hepaattisen enkefalopatian ilmaantumisen mahdollisuus maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	–	Tuntematon
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Angioedeema, ihottuma, urtikaria, kutina	Hyvin harvinainen	–
	Yliherkkyysoireet, makulopapulaariset ihottumat	–	Yleinen
	Angioneuroottinen edeema, nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä	–	Hyvin harvinainen
	Aikaisemman akuutin SLE- eli LED-taudin (lupus erythematosus disseminatus) paheneminen, valoyliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4)	–	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Myalgia	Hyvin harvinainen	Tuntematon
	Selkäkipu, nivelkipu	Hyvin harvinainen	–
	Lihasspasmit, lihasheikkous, rabdomyolyysi	–	Tuntematon
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tälle alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Erektiohäiriö	–	Melko harvinainen

<i>Tutkimukset</i>	Elektrokardiogrammissa QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), suurentunut verensokeripitoisuus (ks. kohta 4.4), suurentunut veren virtsahappopitoisuus (ks. kohta 4.4)	–	Tuntematon
--------------------	---	---	------------

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Indapamidivahvuuksien 1,5 mg ja 2,5 mg vertailu faasien II ja III tutkimuksissa plasman kaliumanalyysin perusteella osoitti indapamidin annosriippuvaisen vaikutuksen:

- Indapamidi 1,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 10 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 4 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,23 mmol/l.
- Indapamidi 2,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 25 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 10 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,41 mmol/l.

#### Laboratoriolöydökset

Yleisesti ottaen kandesartaanilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia tavanomaisten laboratoriomääritysten tuloksiin. Hemoglobiiniarvojen lievää laskua on esiintynyt aivan kuten muidenkin reniini-angiotensini-aldosteronijärjestelmän estäjien käytön yhteydessä. Kandesartaania saavien potilaiden laboratorioarvojen rutiiniseuranta ei yleensä ole tarpeen. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kuitenkin suositeltavaa seurata säännöllisesti seerumin kaliumin ja kreatiniinin pitoisuuksia (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

#### Oireet

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

Indapamidilla ei ole havaittu toksisuutta 40 mg:n annokseen saakka, joka on 16-kertainen annos hoitoannokseen nähden.

Akuutti myrkytys ilmenee etenkin neste- ja elektrolyytitasapainon häiriönä (hyponatremia, hypokalemia). Nämä ilmenevät pahoinvointina, oksenteluna, hypotensiona, lihaskouristuksina, huimauksena (vertigo), uneliaisuutena, sekavuutena, poly- tai oliguriana, joka voi kehittyä anuriaksi (hypovolemian seurauksena).

#### Hoito

Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen yliannostuksen ensihoitotoimenpiteisiin voi sisältyä lääkehiilen antaminen nieltyn lääkeaineiden imeytymisen vähentämiseksi, minkä jälkeen neste-/elektrolyytitasapaino palautetaan normaaliksi siihen erikoistuneessa hoitoyksikössä. Oireenmukainen hoito tulisi aloittaa, jos symptomaattista hypotensiota ilmaantuu. Elintoimintoja tulisi seurata. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei auta, lisätään plasman tilavuutta esim.

isotonisella keittosuolaliuksella. Sympatomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös käyttää, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät ole riittäviä. Kandesartaania ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC-koodi: C09DA06

#### Vaikutusmekanismi

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

Indapamidi on indolirenkaan sisältävä, farmakologisesti tiatsididiureeteille sukua oleva sulfonamidijohdos, joka vaikuttaa estämällä natriumin reabsorptiota tubulusten kortikaalisissa osissa ("dilution segments").

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Indapamidi lisää natriumin ja kloridien erittymistä virtsaan sekä vähäisemmässä määrin kaliumin ja magnesiumin erittymistä lisäten siten virtsan muodostumista ja alentaen verenpainetta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### ***Kandesartaani***

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

Yhden oraalisen kandesartaaniannoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvässä hoidossa suurin osa verenpainetta laskevasta hoitovasteesta saavutetaan kaikilla annoksilla yleensä neljässä viikossa ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Annoksen nosto 16 mg:sta 32 mg:aan kerran vuorokaudessa ja siitä saatava keskimääräinen lisähyöty oli meta-analyysin mukaan

pieni. Yksilöiden välisten erojen takia annoksen nosto voi vaikuttaa joihinkin potilaisiin keskimääräistä enemmän. Kerran päivässä otettu kandesartaani aikaansaa tehokkaan ja tasaisen verenpaineen laskun 24 tunnin ajaksi; annosten välillä todettavan suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Kandesartaanin ja losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta ja siedettävyttä verrattiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 268 lievää tai keskivaikkea verenpainetautiä sairastavaa potilasta. 32 mg kandesartaania 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,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

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

Kandesartaani lisää munuaisten verenkiertoa eikä sillä joko ole vaikutusta glomerulusten suodattumisnopeuteen tai se lisää sitä, jolloin munuaisten verisuonivastus ja filtraatiofraktio pienenevät. Kolme kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin tyypin 2 diabetes mellitusta ja mikroalbuminuriaa sairastavia verenpainepotilaita, kandesartaani vähensi virtsaan erittyvää albumiinin määrää (albumiini/kreatiniini-suhde, keskimäärin 30 %, 95 %:n luottamusväli: 15–42 %). Tietoa kandesartaanin vaikutuksesta diabeettisen nefropatian etenemiseen ei ole olemassa.

Kandesartaanin 8–16 mg (keskimääräinen annos 12 mg) kerran päivässä vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), johon osallistui 4 937 lievää tai keskivaikkea verenpainetautiä sairastavaa iäkästä potilasta (ikä 70–89 vuotta; 21 %  $\geq$  80 vuotta), joiden verenpainetta tarkkailtiin keskimäärin 3,7 vuotta. Potilaat saivat kandesartaania tai plaseboa ja tarvittaessa potilaille lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman, merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien (kardiovaskulaarikuolleisuus, ei-fataali aivohalvaus ja ei-fataali sydäninfarkti) ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Kandesartaania saaneiden ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89; 95 %:n luottamusväli: 0,75–1,06;  $p = 0,19$ ).

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes mellitus 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.

### **Indapamidi**

Faasin II ja III tutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentavan tehon säilyvän monoterapiassa 24 tunnin ajan. Tämä havaitaan jo annoksilla, joiden diureettinen vaikutus on vähäinen.

Indapamidin antihypertensiivinen vaikutus liittyy valtimoiden komplianssin paranemiseen ja valtimoiden sekä perifeerisen kokonaisverisuonivastuksen vähenemiseen.

Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien antihypertensiivinen vaikutus ei voimistu enää tietyn annostason jälkeen, mutta haittavaikutukset lisääntyvät edelleen. Annostusta ei saa siksi suurentaa suositeltua suuremmaksi, jos hoito ei tehoa.

Lisäksi on osoitettu, että verenpainetautia sairastaville annettu lyhytkestoinen, keskipitkä ja pitkäkestoinen indapamidihoido:

- ei häiritse lipidiaineenvaihduntaa: triglyseridit, LDL- ja HDL-kolesteroli
- ei heikennä hiilihydraattiaineenvaihduntaa edes diabetesta sairastavilla verenpainetautipotilailla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen ja jakautuminen

#### *Kandesartaani*

Oraalisen annon jälkeen kandesartaanisileksetiili muuttuu aktiiviseksi lääkeaineeksi kandesartaaniksi. Kandesartaanin oraaliliuoksen absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 %. Tablettimuodon suhteellinen hyötyosuus verrattuna samanlaiseen oraaliliuokseen on noin 34 %, jossa on hyvin vähän vaihtelua. Tabletin absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan siten 14 %. Keskimääräinen kandesartaanin huippupitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3–4 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Terapeuttisella annosvälillä kandesartaanin pitoisuudet seerumissa nousevat lineaarisesti annosta nostettaessa.

Kandesartaanin farmakokinetiikassa ei ole havaittu eroja sukupuolten välillä.

Ruoka ei vaikuta merkittävästi kandesartaanin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC-arvoihin).

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

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

#### *Indapamidi*

Indapamidilla on suuri hyötyosuus (93 %). Huippupitoisuus veressä ( $T_{max}$ ) saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua 2,5 mg:n annostelun jälkeen. Indapamidin sitoutumisaste plasman proteiineihin on yli 75 %. Eliminaation puoliintumisaika on 14–24 tuntia (keskimäärin 18 tuntia). Toistuvan annostelun seurauksena indapamidin pitoisuus plasmassa suurenee hieman kerta-annokseen verrattuna, kunnes saavutetaan vakaa tila. Toistuva annostelu ei johda lääkeaineen kertymiseen elimistöön.

## Biotransformaatio ja eliminaatio

### *Kandesartaani*

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

Kandesartaanin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 0,37 ml/min/kg ja munuaispuhdistuma noin 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani poistuu munuaisten kautta glomerulusuodatuksessa sekä aktiivisessa tubulaarisessa erityksessä. Suun kautta annetusta radioaktiivisesta

<sup>14</sup>C-kandesartaanisileksetiiliannoksesta noin 26 % erittyy virtsaan kandesartaanina ja 7 % inaktiivisena metaboliittina ja noin 56 % erittyy ulosteisiin kandesartaanina ja 10 % inaktiivisena metaboliittina.

### *Indapamidi*

Munuaispuhdistuma edustaa alle 10 % indapamidin systeemisestä kokonaispuhdistumasta, mikä osoittaa maksapuhdistuman tärkeän roolin. Indapamidi erittyy metaboliitteina pääasiassa virtsaan. Farmakokineettiset parametrit eivät muutu munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

## Farmakokinetiikka erityisryhmissä

### *Kandesartaani*

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

Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta,  $C_{max}$ -arvot nousivat noin 50 % ja AUC-arvot 70 % lääkettä toistuvasti annettaessa, mutta puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) ei muuttunut verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista mitatut  $C_{max}$ -arvot suurensivat noin 50 % ja AUC-arvot 110 %. Kandesartaanin terminaalinen  $t_{1/2}$  oli lähes kaksinkertainen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kandesartaania saavista hemodialyysipotilaista mitattu AUC oli samanlainen kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista mitattu.

Kahdessa tutkimuksessa, joihin kumpaankin osallistui lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, kandesartaanin keskimääräiset AUC-arvot suurensivat toisessa tutkimuksessa noin 20 % ja toisessa noin 80 % (ks. kohta 4.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta.

### *Pediatriset potilaat*

Candesartan/Indapamide Krka -valmisteen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohta 4.2).

Kandesartaanin farmakokineettisiä ominaisuuksia 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 oraalisen suspensiota. 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 näytti kuitenkin korreloivan merkitsevästi  $C_{max}$ -



( $p = 0,012$ ) 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.

Kandesartaanisileksetiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 1-vuotiailla lapsipotilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Kandesartaani

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

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

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

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

Karsinogeenisuudesta ei ole todisteita.

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

On huomioitava, että Candesaratan/Indapamide Krka -valmisteen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohta 4.2).

#### Indapamidi

Indapamidilla tehdyt mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset ovat osoittautuneet negatiivisiksi.

Suurimmat eri eläinlajeille oraalisesti annetut annokset (40–8 000 kertaa hoitoannoksia suuremmat) ovat osoittaneet indapamidin diureettisten vaikutusten voimistumisen.

Akuuttia toksisuutta selvittävässä kokeissa, joissa indapamidia on annettu laskimoon tai vatsaonteloon, merkittävimmit myrkytysoireet ovat liittyneet indapamidin farmakologisiin vaikutuksiin. Esimerkiksi hengityksen hidastumista ja perifeeristä vasodilataatiota on esiintynyt.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu alkiotoksisuutta eikä teratogeenisuutta. Uros- tai naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Makrogoli 8 000  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Karmelloosikalsium  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Mikrokiteinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Punainen rautaoksidi (E172) – *ainoastaan 16 mg/2,5 mg tabletit*

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Pidä lämpösuojapakkauksessa ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Lämpösuojapakkaukset (PVC/PVDC – Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tablettia pakkauksessa.

#### Kalenteripakkaus

Lämpösuojapakkaukset (PVC/PVDC – Al): 14, 28, 56, 84, 98 tablettia pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

8 mg/2,5 mg: 42777

16 mg/2,5 mg: 24778

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.10.2024

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

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Candesartan/Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg tabletter  
Candesartan/Indapamide Krka 16 mg/2,5 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Candesartan/Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg tabletter*  
Varje tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil och 2,5 mg indapamid.

*Candesartan/Indapamide Krka 16 mg/2,5 mg tabletter*  
Varje tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil och 2,5 mg indapamid.

#### Hjälpämne med känd effekt

	8 mg/2,5 mg tabletter	16 mg/2,5 mg tabletter
Laktos (som monohydrat)	48,74 mg	41,12 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

8 mg/2,5 mg tabletter: Vita eller nästan vita, runda, bikonvexa tabletter märkt med "CI1" på ena sidan.  
Tablettdiameter 7 mm.

16 mg/2,5 mg tabletter: Ljusrosa fläckiga, runda, bikonvexa tabletter märkt med "CI2" på ena sidan.  
Tablettdiameter 7 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Candesartan/Indapamide Krka är avsett som substitutionsbehandling hos vuxna patienter med essentiell hypertension vars blodtryck redan kontrolleras tillräckligt med kandesartan och indapamid givet samtidigt vid samma dosnivå men som separata tabletter.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Den rekommenderade dagliga dosen är en tablett av den angivna styrkan.

Fast doskombination är inte lämplig för initial behandling.

Innan byte till Candesartan/Indapamide Krka ska patienten uppnått adekvat kontroll med stabil dosering av de enskilda läkemedlen tagna vid samma tillfälle. Dosen av Candesartan/Indapamide Krka ska baseras på doserna av de enskilda substanserna i kombination vid tidpunkten för bytet.

Om det krävs en dosändring bör det ske genom individuell titrering av de enskilda substanserna i den fria kombinationen.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Hos äldre måste kreatininkoncentrationen i plasma justeras i förhållande till ålder, vikt och kön. Äldre patienter kan behandlas med hänsyn till njurfunktionen.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Candesartan/Indapamide Krka är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Tiazid och besläktade diuretika ger full effekt endast när njurfunktionen är normal eller endast lätt nedsatt.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Candesartan/Indapamide Krka är kontraindicerad vid svårt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Svarta patienter*

Den blodtryckssänkande effekten av Candesartan/Indapamide Krka är mindre uttalad hos svarta än hos icke-svarta patienter på grund av den aktiva substansen kandesartan (se avsnitt 5.1).

#### *Pediatrisk population*

Candesartan/Indapamide Krka rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för Candesartan/Indapamide Krka har inte fastställts i dessa populationer.

### Administreringssätt

Oral användning.

Candesartan/Indapamide Krka ska tas en gång dagligen på morgonen, med eller utan mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot andra sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår nedsatt leverfunktion och/eller kolestas
- Samtidig användning av Candesartan/Indapamide Krka och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4)
- Hepatisk encefalopati
- Hypokalemi
- Barn under 1 års ålder (se avsnitt 5.3).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Alla varningar relaterade till varje monokomponent gäller även för Candesartan/Indapamide Krka.

#### Nedsatt njurfunktion

Candesartan/Indapamide Krka är kontraindicerat vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

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

Om kandesartan ges till patienter med hypertoni och nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium- och kreatininnivåer.

Tiazider och besläktade diuretika ger full effekt endast när njurfunktionen är normal eller lätt nedsatt (kreatininkoncentration i plasma < 25 mg/l eller < 220 mikromol/l hos vuxna). Hos äldre måste kreatininkoncentrationen i plasma justeras i förhållande till ålder, vikt och kön.

På grund av förlust av vatten och natrium kan diuretikumet orsaka hypovolemi i början av behandlingen. Detta kan leda till en minskning av glomerulär filtration och en ökning av blodurea och plasmakreatinin. Denna övergående funktionella njurinsufficiens har ingen betydelse hos personer med normal njurfunktion, men kan förvärra befintlig njurinsufficiens.

#### Nedsatt leverfunktion

Candesartan/Indapamide Krka är kontraindicerad vid svårt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas (se avsnitt 4.3).

Om leverfunktionen är nedsatt kan tiazidbesläktade diuretika orsaka hepatisk encefalopati som kan utvecklas till leverkoma, särskilt vid störningar i elektrolytbalansen. Administrering av Candesartan/Indapamide Krka måste stoppas omedelbart om detta inträffar.

#### Hemodialys

Vid dialys kan blodtrycket vara särskilt känsligt för AT<sub>1</sub>-receptorblockad på grund av minskad plasmavolym och aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Candesartan/Indapamide Krka är kontraindicerat vid svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

#### Njurartärstenos

Läkemedel, som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet inklusive angiotensin II-receptorantagonister (AIIIRA, t.ex. kandesartan), 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.

#### Hypotoni

Hypotoni kan uppstå hos hjärtsviktpatienter som behandlas med kandesartan. Detta tillstånd kan också uppstå hos personer med hypertoni och samtidigt minskad blodvolym, t.ex. hos patienter som behandlas med höga doser diuretika. Försiktighet bör iaktas vid inledande av behandling och försök till korrigerande av hypovolemi bör göras.

Candesartan/Indapamide Krka är inte lämplig för initial behandling. Innan byte till Candesartan/Indapamide Krka ska patienten uppnått adekvat kontroll med stabil dosering av de enskilda läkemedlen tagna vid samma tillfälle.

#### Anestesi och kirurgi

Hypotoni 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 vasodilaterare, skall 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, därför rekommenderas inte användningen av Candesartan/Indapamide Krka till denna patientgrupp.

### Kaliumkoncentration i plasma

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

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

Kaliumbrist och hypokalemi är signifikanta risker vid användning av tiazid och besläktade diuretika, såsom indapamid. Hypokalemi kan orsaka muskelstörningar. Fall av rabdomyolys har rapporterats, främst i samband med svår hypokalemi. Risken för utveckling av hypokalemi (< 3,4 mmol/l) måste förhindras hos vissa högriskgrupper inklusive undernärda patienter och/eller patienter som tar flera läkemedel samtidigt, äldre, cirrotiska patienter med ödem och ascites samt patienter med kranskärslsjukdom och hjärtsvikt. I dessa situationer ökar hypokalemi hjärttoxiciteten hos digitalispreparat och risken för arytmier.

Patienter med ett långt QT-intervall (medfödd eller iatrogen) löper också hög risk. Hypokalemi (och bradykardi) är predisponerande faktorer för uppkomst av svåra arytmier, i synnerhet potentiellt dödlig torsades de pointes.

Hos dessa patienter ska kaliumkoncentrationen i plasma övervakas mer frekvent. Den första mätningen ska utföras redan under den första behandlingsveckan.

Konstaterad hypokalemi måste korrigeras. Hypokalemi som påträffas i samband med låg magnesiumhalt i serum kan vara refraktär mot behandling om inte serummagnesium korrigeras.

Kandesartan har potential att inducera hyperkalemi, medan indapamid kan leda till hypokalemi, vilket stöder deras simultana administrering.

### Natriumkoncentration i plasma

Natriumkoncentrationen i plasma ska mätas innan behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingen. En sänkning av natriumkoncentrationen i plasma kan till en början vara asymtomatisk och därmed är regelbunden uppföljning nödvändig. Natriumvärden ska följas ännu oftare hos äldre patienter och cirrospatienter (se avsnitt 4.8 och 4.9). Alla diuretika kan orsaka hyponatremi, vilket ibland kan ha allvarliga konsekvenser. Hyponatremi och hypovolemi kan orsaka uttorkning och ortostatisk hypotoni. Samtidig förlust av kloridjoner kan orsaka sekundär kompenserande metabolisk alkalos: förekomsten och graden av denna effekt är liten.

### Magnesiumkoncentration i plasma

Tiazider och besläktade diuretika inklusive indapamid har visat ökad utsöndring av magnesium via urinen, vilket kan resultera i hypomagnesemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

### Kalciumkoncentration i plasma

Tiazid och besläktade diuretika kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och orsaka en lätt och övergående ökning av kalciumkoncentrationen i plasma. Påtaglig hyperkalcemi kan bero på tidigare oupptäckt hyperparatyreos.

Diuretikabehandlingen ska avbrytas innan paratyreoideafunktionen undersöks.

### Blodglukos

Övervakning av blodglukos är viktigt hos diabetiker som behandlas med indapamid, särskilt i närvaro av hypokalemi.

### Urinsyra

Benägenheten för giktanfall kan öka hos patienter med hyperurikemi som behandlas med indapamid.

### Allmänt

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

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

### Graviditet

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

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).

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

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

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

### Ljusöverkänslighet

Fall av ljusöverkänslighetsreaktioner har rapporterats med tiazider och tiazidbesläktade diuretika (se avsnitt 4.8). Om en ljusöverkänslighetsreaktion inträffar under behandlingen ska behandlingen avbrytas. Om återinsättande av diuretikabehandlingen anses nödvändigt, ska områden som utsätts för sol eller artificiellt UVA-ljus skyddas.

### Idrottare

Idrottare bör notera att denna produkt innehåller indapamid som kan ge ett positivt resultat i dopingtest.

### Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom några timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent förlust av synen. Den primära åtgärden är att avbryta behandlingen så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerbart. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan innefatta sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.



## Hjälpämnen

### *Candesartan/Indapamide Krka innehåller laktos*

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

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

### ***Interaktioner kopplade till kandesartan och indapamid***

#### Kombinationer som inte rekommenderas

##### *Litium*

Samtidig tillförsel 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.

Samtidig användning av indapamid och litium kan öka litiumkoncentrationen i plasma och orsaka liknande symtom som vid litiumöverdos, såsom med en saltfattig diet (litiumutsöndringen via urinen reduceras). Om användningen av Candesartan/Indapamide Krka ändå är nödvändig ska litiumkoncentrationen i plasma följas noggrant och dosen ska justeras genom individuell titrering av de enskilda substanserna i den fria kombinationen.

##### *Angiotensinkonvertas (ACE) hämmare*

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).

Risk för plötslig hypotoni och/eller akut njurinsufficiens när behandling med en ACE-hämmare påbörjas hos patienter med hyponatremi (särskilt hos patienter med njurartärstenos).

Vid högt blodtryck, när tidigare diuretisk behandling har orsakat natriumbrist, är det nödvändigt:

- att antingen avbryta Candesartan/Indapamide Krka tre dagar innan behandling med ACE-hämmare inleds och vid behov på nytt inleda behandling med ett hypokalemiskt diuretikum
- eller att ge en låg startdos av ACE-hämmaren och öka dosen gradvis.

Njurfunktionen (plasmakreatinin) ska övervakas under de första veckorna av behandling med ACE-hämmare.

#### Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

##### *Orala icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive COX-2-selektiva hämmare och acetylsalicylsyra i hög dos ( $\geq 3$ g/dag)*

När AIIRA (inklusive kandesartan) 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.

Den blodtryckssänkande effekten hos indapamid kan minska. Patienter med vätskebrist har ökad risk för akut njursvikt (glomerulära filtrationen försvagas). Patienten ska ges vätskor och njurfunktionen ska följas då behandlingen inleds.

### Andra kombinationer som bör beaktas

#### *Kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren)*

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

Även om kombinationsbehandling är befogat hos vissa patienter, kan de trots detta utveckla hypokalemi eller hyperkalemi (särskilt hos patienter med njursvikt eller diabetes). Kaliumkoncentrationen i plasma och EKG ska följas och behandlingen ska vid behov omprövas.

#### ***Interaktioner kopplade till kandesartan***

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

#### ***Interaktioner kopplade till indapamid***

### Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

#### *Läkemedel som orsakar torsades de pointes*

- klass Ia antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretylium)
- vissa antipsykotiska medel:
  - fentiaziner (t.ex. klorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin)
  - benzamider (t.ex. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid)
  - butyrofenoner (t.ex. droperidol, haloperidol)
- övriga antipsykotika (t.ex. pimozid)
- övriga substanser (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, intravenöst erytromycin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, intravenöst vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin).

Kombination med dessa läkemedel är förknippad med en ökad risk för ventrikulär arythmi, särskilt torsades de pointes (hypokalemi är en riskfaktor). Hypokalemi ska övervakas och vid behov korrigeras innan användningen av denna läkemedelskombination inleds. Övervaka klinisk status, serumelektrolyter och EKG. Om patienten har hypokalemi ska läkemedel användas som inte orsakar torsades de pointes.

*Andra ämnen som inducerar hypokalemi: amfotericin B (intravenöst), glukokortikoider och mineralkortikoider (systemisk administrering), tetrakosaktid, tarmstimulerande laxermedel*

Risken för hypokalemi är förhöjd (additiv effekt). Kaliumkoncentrationen i plasma ska övervakas och korrigeras om nödvändigt, särskilt vid samtidig behandling med digitalis. Icke-tarmstimulerande laxermedel ska användas.

#### *Baklofen*

Ökad blodtryckssänkande effect.

I detta fall ska patienten dricka tillräckligt vätskor och njurfunktionen ska övervakas i början av behandlingen.

#### *Digitalispreparat*

Hypokalemi och/eller hypomagnesemi predisponerar för de toxiska effekterna av digitalis.

Övervakning av plasmakalium, plasmamagnesium och EKG rekommenderas och vid behov ska behandlingen ändras.

## Kombinationer som kräver särskild försiktighet

### *Allopurinol*

Samtidig behandling med indapamid kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

## Andra kombinationer som bör beaktas

### *Metformin*

Diuretika, särskilt loopdiuretika, kan orsaka funktionell njurfunktionsnedsättning som resulterar i ökad risk för metformininducerad mjölksyraacidosis. Använd inte metformin om koncentrationen av kreatinin i plasma överstiger 15 mg/l (135 mikromol/l) hos män och 12 mg/l (110 mikromol/l) hos kvinnor.

### *Joderade kontrastmedel*

Om administrering av diuretika har lett till dehydrering, är användning av joderade kontrastmedel förknippad med en risk för akut nedsatt njurfunktion, särskilt vid användning av höga doser av kontrastmedel. Eventuell dehydrering måste korrigeras före administrering av joderade kontrastmedel.

### *Imipraminliknande antidepressiva läkemedel och neuroleptika*

Blodtryckssänkande effekt och ökad risk för ortostatisk hypotoni (additiv effekt).

### *Kalcium (salter)*

Risk för hyperkalcemi, på grund av minskad utsöndring av kalcium i urinen.

### *Ciclosporin, takrolimus*

Risk för ökad kreatininkoncentration i plasma utan någon förändring i cirkulerande ciklosporinkoncentrationer, också utan vätske-/natriumbrist.

### *Kortikosteroider, tetrakosaktid (systemisk användning)*

Den blodtryckssänkande effekten kan minska (kortikosteroider kan orsaka ansamling av vätska/natrium).

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

Candesartan/Indapamide Krka rekommenderas inte under graviditetens första trimester och är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester. Candesartan/Indapamide Krka rekommenderas inte under amning.

### Graviditetet

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

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

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

Om exponering för AIIRA har skett från graviditetens andra trimester, rekommenderas

ultraljudsundersökning av njurfunktion och skalle.

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

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av indapamid hos gravida kvinnor (mindre än 300 graviditeter). Långvarig exponering av tiazider under graviditetens tredje trimestern kan reducera moderns plasmavolym såväl som det uteroplacentära blodflödet, vilket kan orsaka fetoplacentär ischemi och risk för tillväxthämning.

Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter för indapamid (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av indapamid under graviditet.

#### Amning

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

Det finns inte tillräckligt med information om utsöndring av indapamid/metaboliter i bröstmjölk. Överkänslighet mot sulfonamidderivat och hypokalemi kan uppstå. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Indapamid är nära besläktat med tiaziddiuretika som associeras med en minskning eller upphörande av mjölksekretion under amning.

Indapamid rekommenderas inte under amning.

#### Fertilitet

Reproduktionstoxikologiska studier visade inga effekter på fertilitet hos hon- eller hanrättor (se avsnitt 5.3). Det förväntas inga effekter på fertilitet hos människor.

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

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Olika reaktioner förknippade med lågt blodtryck kan dock förekomma i vissa enstaka fall. Man bör dock ta hänsyn till att yrsel eller trötthet kan uppträda under behandling med Candesartan/Indapamide Krka. Till följd av detta kan förmågan att framföra fordon eller använda maskiner försämrats.

### **4.8 Biverkningar**

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

De vanligast rapporterade biverkningarna med indapamid är hypokalemi, överkänslighetsreaktioner, huvudsakligen dermatologiska, hos personer med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner och makulopapulösa hudutslag.

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

Tabell över biverkningar

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Kandesartan</b>	<b>Indapamid</b>
<i>Infektioner och infestationer</i>	Luftvägsinfektion	Vanliga	–
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Leukopeni, agranulocytos	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Neutropeni	Mycket sällsynta	–
	Trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi	–	Mycket sällsynta
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hyperkalemi	Mycket sällsynta	Vanliga
	Hyponatremi	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Hypokloremi, hypomagnesemi	–	Sällsynta
	Hyperkalcemi	–	Mycket sällsynta
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel (vertigo), huvudvärk	Vanliga	Sällsynta
	Trötthet, parestesi	–	Sällsynta
	Synkope	–	Ingen känd frekvens
<i>Ögon</i>	Myopia, dimsyn, synnedläggning, akut trångvinkelglaukom, koroidal effusion	–	Ingen känd frekvens
<i>Hjärtat</i>	Arytmi	–	Mycket sällsynta
	Torsades de pointes (eventuellt fatal) (se avsnitt 4.4 och 4.5)	–	Ingen känd frekvens
<i>Blodkär</i>	Hypotoni	–	Mycket sällsynta
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Hosta	Mycket sällsynta	–
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Mycket sällsynta	Sällsynta
	Diarré	Ingen känd frekvens	–
	Kräkningar	–	Mindre vanliga
	Förstoppning, muntorrhet	–	Sällsynta
	Pankreatit	–	Mycket sällsynta
<i>Lever och gallvägar</i>	Onormal leverfunktion	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Förhöjda leverenzymvärden	Mycket sällsynta	–
	Hepatit	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Risk för uppkomst av hepatisk encefalopati i samband med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4)	–	Ingen känd frekvens

<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Angioödem, hudutslag, urtikaria, pruritus	Mycket sällsynta	–
	Överkänslighetsreaktioner, makulopapulära utslag	–	Vanliga
	Angioneurotisk ödem, urtikaria, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom	–	Mycket sällsynta
	Möjlig försämring av existerande akut lupus erythematosus disseminatus, ljusöverkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)	–	Ingen känd frekvens
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Ryggsmärta, artralgi	Mycket sällsynta	–
	Muskelspasmer, muskelsvaghet, rabdomyolys	–	Ingen känd frekvens
<i>Njurar och urinvägar</i>	Nedsatt njurfunktion, inkluderande njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Erektill dysfunktion	–	Mindre vanliga
<i>Undersökningar och provtagningar</i>	Förlängd QT-tid på EKG (se avsnitt 4.4 och 4.5), förhöjt blodglukos (se avsnitt 4.4), förhöjd urinsyrakoncentration i blodet (se avsnitt 4.4)	–	Ingen känd frekvens

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Under fas II och III-studier där indapamid 1,5 mg och 2,5 mg jämfördes, visade plasmakaliumanalys en dosberoende effekt av indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l observerades hos 10 % av patienterna och < 3,2 mmol/l hos 4 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l observerades hos 25 % av patienterna och < 3,2 mmol/l hos 10 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,41 mmol/l.

#### Laboratorievärden

Generellt förekom ingen kliniskt betydelsefull inverkan av kandesartan 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 kandesartan. Dock rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium och kreatininnivåer för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Med hänvisning till de farmakologiska egenskaperna är de viktigaste symtomen på överdosering av kandesartan sannolikt symtomatisk hypotoni och yrsel. I enskilda fallrapporter beskrivs hur patienter tillfrisknat utan komplikationer efter en överdos på upp till 672 mg kandesartan.

Toxicitet har inte förekommit vid användning av indapamid då doserna har varit högst 40 mg, dvs. 16 gånger högre än den terapeutiska dosen.

Tecken på akut förgiftning uppträder mestadels som störningar i vätske- eller elektrolytbalansen (hyponatremi, hypokalemi). Detta visar sig som illamående, kräkningar, hypotoni, muskelkramper, yrsel (vertigo), sömnhet, förvirring, polyuri eller oliguri som även kan utvecklas till anuri (till följd av hypovolemi).

### Behandling

Initiala behandlingsåtgärder vid överdosering av Candesartan/Indapamide Krka kan inkludera administrering av aktivt kol för att minska absorption av intagna aktiva substanser, därefter ska vätske- och elektrolytbalansen återställas till det normala på en specialiserad behandlingsenhet. Om symtomatisk hypotoni skulle uppträda, skall symtomatisk behandling och en övervakning av livsviktiga funktioner inledas. Patienten skall ligga ner, med höjda ben. Om detta inte är tillräckligt, skall plasmavolymen ökas genom infusion av t.ex. isoton natriumkloridlösning. Vid behov kan även behandling med sympatomimetika läggas till. Kandesartan kan inte elimineras med hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II receptorblockerare (ARBs) och diuretika, ATC-kod: C09DA06

#### Verkningsmekanism

Kandesartan är en angiotensin II-receptorblockerare. 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.

Indapamid är ett sulfonamidderivat med en indolring och är farmakologiskt besläktat med gruppen tiaziddiuretika. Indapamid verkar genom att hämma tubulär reabsorption av natrium i de kortikala delarna ("dilution segments").

#### Farmakodynamisk effekt

Kandesartancilexetil är en prodrug, lämpad för peroral administrering. Den omvandlas snabbt till den aktiva substansen, kandesartan, via esterhydrolys under absorption från gastrointestinalkanalerna.

Kandesartan är en AIIA 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 kandesartan. Kandesartan binds inte till eller blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler, som är av betydelse för hjärtkärlfunktionen. Hämmningen av angiotensin II (AT<sub>1</sub>)-receptorerna medför dosrelaterad ökning av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och II och en minskning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

Indapamid ökar utsöndringen av natrium och klorider i urinen och, i mindre utsträckning, utsöndringen av kalium och magnesium, vilket ökar urinproduktionen och har en blodtryckssänkande effekt.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### ***Kandesartan***

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

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

Kandesartan ökar det renala blodflödet och påverkar ej eller ger ej 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 kandesartan albuminutsöndringen i urin (albumin/kreatinin-kvot, genomsnitt 30 %, 95 % konfidensintervall (KI) 15–42 %). Det finns för närvarande inga uppgifter på kandesartans effekt på progressionen av diabetesnefropati.

Effekten av kandesartan 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 kandesartan eller placebo tillsammans med en annan antihypertonibehandling givet vid behov. Blodtrycket reducerades från 166/90 till 145/80 mmHg i kandesartangruppen, och från 167/90 till 149/82 mmHg i kontrollgruppen. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i primärt effektmått, större kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär mortalitet, icke-dödlig stroke och icke-dödlig hjärtinfarkt). Det inträffade 26,7 händelser på 1 000 patientår i kandesartangruppen mot 30,0 händelser på 1 000 patientår i kontrollgruppen (relativ risk 0,89; 95 % KI 0,75 till 1,06;  $p = 0,19$ ).

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

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



ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär 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.

### ***Indapamid***

Fas II- och III-studier med monoterapi har visat att den antihypertensiva effekten varar i 24 timmar. Denna effekt ses redan vid doser med svag diuretisk effekt.

Indapamids antihypertensiva effekt är relaterad till en förbättring av arteriell compliance och en minskning av arteriell och total perifer resistans.

Indapamid minskar hypertrofi i vänster kammare.

Tiazid och besläktade diuretika har en viss dosnivå varefter den terapeutiska effekten inte längre ökar trots att biverkningarna fortsätter att öka. Dosen ska inte ökas om behandlingseffekt inte uppnås.

Vid kortvarig, medellång och långvarig användning hos hypertoni-patienter har det också visats att indapamid:

- inte stör lipidmetabolismen: triglycerider, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol
- inte stör kolhydratmetabolismen ens hos hypertoni-patienter med diabetes.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption och distribution

#### *Kandesartan*

Efter oral administrering omvandlas kandesartancilexetil till den aktiva substansen kandesartan. Den absoluta biotillgängligheten för kandesartan är ungefär 40 % efter en oral lösning av kandesartancilexetil. Tablettens relativa biotillgänglighet jämfört med oral lösning är ca 34 % med mycket liten variabilitet. Den absoluta biotillgängligheten för tablettens beräknas därför till 14 %. Medelvärde för den maximala koncentrationen i serum ( $C_{max}$ ) uppnås 3–4 timmar efter tablettintag. Serumkoncentrationen av kandesartan ökar 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 distributionsvolymen för kandesartan är 0,1 liter/kg. Kandesartans biotillgänglighet påverkas ej av födo-intag.

### *Indapamid*

Indapamid har hög biotillgänglighet (93 %). Maximal koncentration i blodet ( $T_{max}$ ) uppnås 1–2 timmar efter intag av indapamid 2,5 mg. Mer än 75 % av indapamid är bundet till plasmaproteiner. Elimineringshalveringstid i plasma är ca 14–24 timmar (i medeltal 18 timmar). Upprepad administrering av indapamid ökar nivån av plasmakoncentrationer till en plåtå, jämfört med administrering av en enkeldos, men denna "plåtå" förblir stabil över tiden och leder inte till ackumulering.

### Biotransformation och eliminering

#### *Kandesartan*

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 för kandesartan är omkring 0,37 ml/min/kg med renalt clearance omkring 0,19 ml/min/kg. Renal eliminering av kandesartan sker såväl via glomerulusfiltration som genom aktiv tubulär sekretion. Efter tillförelse av en oral dos  $^{14}\text{C}$ -märkt kandesartancilexetil utsöndrades ca 26 % av dosen i urin som kandesartan och 7 % som en inaktiv metabolit, medan ca 56 % av dosen återfanns i feces som kandesartan och 10 % som inaktiv metabolit.

### *Indapamid*

Renalt clearance står för mindre än 10 % av det totala systemiska clearance av indapamid, vilket visar den viktiga rollen av hepatisk clearance. Den metaboliserade indapamiden utsöndras huvudsakligen i urin. De farmakokinetiska parametrarna är oförändrade hos patienter med nedsatt njurfunktion.

### Farmakokinetik i speciella populationer

#### *Kandesartan*

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

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ökade  $C_{max}$  och AUC för kandesartan vid upprepad dosering med ca 50 respektive 70 %, medan halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) var oförändrad jämfört med patienter med normal njurfunktion. Motsvarande förändring hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion var 50 respektive 110 %. Den terminala halveringstiden för kandesartan blev ungefär fördubblad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Hemodialysbehandlade patienter hade likartad AUC för kandesartan som patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

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

#### *Pediatrik population*

Candesartan/Indapamide Krka rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.2).

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 (se avsnitt 4.3 och 5.3).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Kandesartan

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

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

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

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

Karcinogenicitet har inte kunnat påvisas.

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

Det bör beaktas att Candesartan/Indapamid Krka inte rekommenderas till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.2).

#### Indapamid

Indapamid har gett negativa resultat i tester avseende mutagena och karcinogena egenskaper.

De högsta orala doserna (40–8 000 gånger den terapeutiska dosen) hos olika djurarter har visat att den diuretiska effekten hos indapamid förstärks.

De viktigaste förgiftningssymtomen vid akuta toxicitetsstudier med indapamid administrerat intravenöst eller intraperitonealt var relaterade till den farmakologiska effekten av indapamid, dvs. bradypné och perifer vasodilation.

Reproduktionstoxicitetsstudier visade ingen embryotoxicitet eller teratogenicitet.

Fertiliteten försämrades inte varken hos han- eller honråttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Makrogol 8 000  
Hydroxipropylcellulosa  
Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Karmelloskalcium  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat  
Röd järnoxid (E172) – *endast i 16 mg/2,5 mg tablett*

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blistret (PVC/PVDC – Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tablett i en kartong.

#### Kalenderförpackning

Blistret (PVC/PVDC – Al): 14, 28, 56, 84, 98 tablett i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

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

8 mg/2,5 mg: 42777  
16 mg/2,5 mg: 24778

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

Datum för det första godkännandet:

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

11.10.2024

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