

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candestad 4 mg tabletti
Candestad 8 mg tabletti
Candestad 16 mg tabletti
Candestad 32 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Candestad 4 mg tabletti sisältää 4 mg kandesartaanisileksitiiliä.
Yksi Candestad 8 mg tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksitiiliä.
Yksi Candestad 16 mg tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksitiiliä.
Yksi Candestad 32 mg tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksitiiliä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen 4 mg:n tabletti sisältää 133,80 mg laktoosimonohydraattia.
Jokainen 8 mg:n tabletti sisältää 129,80 mg laktoosimonohydraattia.
Jokainen 16 mg:n tabletti sisältää 121,80 mg laktoosimonohydraattia.
Jokainen 32 mg:n tabletti sisältää 243,60 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Candestad-valmisteella on seuraavat käyttöaiheet:

- aikuisten primaarisen hypertension hoito
- 6- < 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito
- aikuisten sydämen vajaatoiminnan ja vasemman kammion heikentyneen systolisen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktio < 40 %) hoito jos potilas ei siedä ACE:n estäjiä tai ACE:n estäjän lisänä, kun potilaalla on symptomaattinen sydämen vajaatoiminta optimaalisesta hoidosta huolimatta ja kun potilas ei siedä mineralokortikoidireseptorin antagonisteja (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus hypertensiossa

Suositteltu aloitusannos ja tavanomainen ylläpitoannos on yksi Candestad 8 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

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

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

Iäkkäät potilaat

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita varten.

Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Mustaihoiset potilaat

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

Pediatriset potilaat

6- < 18-vuotiaat lapset ja nuoret:

Suositteltu aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa.

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

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

Suurin osa antihypertensiivisistä vaikutuksista ilmenee 4 viikon kuluessa.

Jos lapsella epäillään pienentynyttä suonensisäistä nestetilavuutta (esim. potilaat, joita hoidetaan diureeteilla, erityisesti potilaat, joilla on heikentynyt munuaistoiminta), Candestad-hoito pitää aloittaa 3 lääkärin tarkassa valvonnassa ja on harkittava edellä kuvattua tavanomaista aloitusannosta pienempää aloitusannosta (ks. kohta 4.4).

Kandesartaania ei ole tutkittu lapsilla, joiden glomerulusten suodatusnopeus on pienempi kuin 30 ml/min/1,73 m² (ks. kohta 4.4).

Mustaihoiset pediatriiset potilaat:

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

Alle 1- < 6-vuotiaat lapset:

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

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

Annostus sydämen vajaatoiminnan hoidossa

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

Erityispopulasryhmät

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

Pediatriiset potilaat

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

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Candestad tabletit otetaan kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä tai ilman aterialla.

Ruokailu ei vaikuta lääkkeen biologiseen hyötyosuuteen.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys kandesartaanisileksitiilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi
- alle 1 vuoden ikäiset lapset (ks. kohta 5.3)
- kandesartaanin käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta

Kuten muitakin reniini-angiotensini-aldosteronijärjestelmää estäviä lääkkeitä käytettäessä, munuaistoiminnan muutoksia voi olla odotettavissa tällaisille vaikutuksille alttiilla, Candestad-hoitoa

saavilla potilailla.

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

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

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

Kandesartaania ei ole tutkittu lapsilla, joiden glomerulusten suodatusnopeus on pienempi kuin 30 ml/min/1,73 m² (ks. kohta 4.2).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Samanaikainen ACE-estäjähoito sydämen vajaatoimintapotilailla

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

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

Hemodialyysi

Hemodialyysin aikana verenpaine voi reagoida erityisen herkästi AT₁-reseptoria salpaaviin vaikutuksiin. Tämä johtuu pienentyneestä plasmatilavuudesta sekä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivoitumisesta. Näin ollen hemodialyysipotilaiden Candestad-annosta on titrattava huolellisesti ja verenpainetta koko ajan seuraten.

Munuaisvaltimon ahtauma

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

Munuaisensiirto

Kandesartaanin käytöstä äskettäin munuaisensiirron läpikäyneiden potilaiden hoidossa ei ole kokemusta.

Hypotensio

Sydämen vajaatoimintapotilailla voi ilmetä hypotensiota Candestad-hoidon aikana. Hypotensiota voi myös esiintyä hypertensiopotilailla, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia, kuten esim. diureetteja suurin

annoksin käyttävät potilaat. Varovaisuuteen on syytä lääkitystä aloitettaessa ja mahdollista hypovolemiaa on pyrittävä korjaamaan.

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

Anestesia ja leikkaukset

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

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi (obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia)

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

Primaarinen hyperaldosteronismi

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

Hyperkalemia

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

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

Yleistä

Käytettäessä muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä potilaille, joiden verisuonitus ja munuaisten toiminta on tästä järjestelmästä erityisen riippuvainen (esim. vaikean kongestiivisen sydänsairauden tai taustalla olevan munuaissairauden yhteydessä; mukaan lukien munuaisvaltimon ahtautuma), on esiintynyt äkillistä verenpaineen laskua, atotemiaa, oliguriaa ja harvoissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Riskiä samanlaisten vaikutusten ilmaantumiselle angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön yhteydessä ei voida pois sulkea. Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden käytön yhteydessä, iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

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

Candestad tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä.

Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole

vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Hypertension hoito

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhteydessä esiintyneet haittavaikutukset ovat olleet lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys ei muuttunut potilaan iän tai käytetyn annoksen mukaan. Hoidon keskeytyksiä haittavaikutusten vuoksi ilmeni yhtä usein kandesartaanisileksitiili- (3,1 %) kuin lumelääkeryhmässä (3,2 %).

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

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

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

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleiset	hengitystieinfektiot
Veri ja imukudos	Hyvin harvinaiset	leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinaiset	hyperkalemia, hyponatremia
Hermosto	Yleiset	heitehuimaus/huimaus, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	yskä

Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinaiset	pahoinvointi
Maksa ja sappi	Hyvin harvinaiset	maksaentsyymiarvojen nousu, muutokset maksan toiminnassa tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin harvinaiset	angioedeema, ihottuma, urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinaiset	selkäkiput, nivelkiput, lihaskiput
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinaiset	munuaisten toimintahäiriöt, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tällaisille reaktioille alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Laboratoriolöydökset

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

Pediatriset potilaat

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

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

Kandesartaanisileksitiilin kokonaisturvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista

Sydämen vajaatoiminnan hoito

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

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

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

Laboratoriolöydökset

Hyperkalemia ja munuaisten vajaatoiminta ovat yleisiä kandesartaanisileksitiilihoitoa saavilla sydämen vajaatoimintapotilailla. Seerumin kreatiniini- ja kaliumpitoisuuksien säännöllistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Farmakologiselta kannalta tärkein yliannostuksen oire lienee oireinen hypotensio ja heitehuimaus. Yksittäisissä aikuisten yliannostustapauksissa (joissa potilaat ovat ottaneet jopa 672 mg kandesartaanisileksitiiliä) potilaat ovat toipuneet ilman jälkiseuraamuksia.

Hoito

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

Kandesartaania ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II antagonistit
ATC-koodi: C09CA06

Vaikutusmekanismi

Angiotensiini II on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän tärkein vasoaktiivinen hormoni, ja sillä on merkittävä osa verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja muiden kardiovaskulaaristen sairauksien patofysiologiassa. Sillä on myös merkitystä pääte-elinten hypertrofian ja vaurioiden patogeenisissa. Angiotensiini II:n tärkeimmät fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan ja veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyypin 1 (AT₁-) reseptorin välityksellä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kandesartaanisileksiili on oraaliseen käyttöön tarkoitettu aihiolääke. Se muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruuansulatuskanavassa aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi. Kandesartaani on AT₁-reseptoriselektiivinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja, joka sitoutuu lujasti reseptoriin ja irtaantuu siitä hitaasti. Sillä ei ole agonistista vaikutusta.

Kandesartaani ei estä angiotensiinikonvertaasia (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin eikä se vahvista bradykiniinin tai substanssi P:n vaikutuksia. Kandesartaania ja ACE:n estäjiä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksiiliä käyttäneillä potilailla esiintyi vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä käyttäneillä. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita sellaisia hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. Angiotensiini II (AT₁)-reseptorien salpaus lisää plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoja suhteessa annokseen ja vähentää aldosteronipitoisuutta plasmassa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Hypertensio

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

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

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

Lääkevalmisteet, jotka estävät reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaa, eivät laske mustaihoisten potilaiden (kuuluvat yleensä populaatioon, jolla on alhainen reniinipitoisuus) verenpainetta

yhtä tehokkaasti kuin muiden potilaiden. Näin on myös kandesartaanin kohdalla. Avoimeen kliiniseen tutkimukseen osallistui 5 156 potilasta, joiden diastolinen verenpaine oli koholla. Tässä tutkimuksessa kandesartaani alensi mustaihoisten potilaiden verenpainetta aleni huomattavasti vähemmän kuin muiden potilaiden verenpainetta (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

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

Kerran päivässä annettujen 8–16 mg:n (keskimääräinen annos 12 mg) kandesartaanisileksiitiiliannosten vaikutuksia kardiovaskulaarisairastavuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), johon osallistui 4 937 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa, iäkästä potilasta (70–89 vuotiaita; 21 % oli ≥ 80 -vuotiaita), joiden verenpainetta oli tarkkailtu keskimäärin 3,7 vuoden ajan. Tutkimuksessa potilaat saivat kandesartaanisileksiitiiliä tai lumelääkettä, ja tarvittaessa potilaille lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien potilaiden ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman, eli merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien (kardiovaskulaarikuolleisuus, ei-fataalit aivohalvaukset ja ei-fataalit sydäninfarktit) ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Kandesartaania saaneiden ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89, 95 %:n CI 0,75–1,06, $p = 0,19$).

Pediatriset potilaat – hypertensio

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

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

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

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

Sydämen vajaatoiminta

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

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

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

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

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

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

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

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta otettu kandesartaanisileksiitiili muuntuu lääkkeen oton jälkeen aktiiviseksi muodokseen, kandesartaaniksi. Kandesartaanin absoluuttinen biologinen hyötysuus suun kautta otetusta, kandesartaanisileksiitiiliä sisältävästä oraaliliuoksesta on noin 40 %. Tablettimuotoisen lääkkeen suhteellinen

hyötyosuus verrattuna saman annoksen antavaan oraaliliuokseen on noin 34 % ja vaihtelua on hyvin vähän. Tablettien arvioitu biologinen hyötyosuus on näin ollen 14 %. Keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa (C_{max}) saavutetaan noin 3–4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. Terapeuttisella annostusalueella kandesartaanipitoisuudet seerumissa suurenevat lineaarisesti annosta suurennettaessa. Kandesartaanin farmakokinetiikassa ei ole havaittu sukupuolten välisiä eroja. Ruokailulla ei ole merkittävää vaikutusta kandesartaanin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävään pinta-alaan (AUC-arvoon).

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

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyväksikäytettävyyteen.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

Kandesartaanisileksitiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 1-vuotiailla lapsipotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

Karsinogeenisuudesta ei ole todisteita.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti,
maissitärkkelys,
hydroksipropyyliselluloosa,
kroskarmelloosinatrium,

magnesiumstearaatti,
trietyylisitraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset.

Pakkauskoot:

Candestad 4 mg tabl: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 tablettia.

Candestad 8/16/32 mg tabl: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182, 196 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Candestad 4 mg tabl: 28619

Candestad 8 mg tabl: 28620

Candestad 16 mg tabl: 28621

Candestad 32 mg tabl: 28622

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.01.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.03.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.9.2016

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