

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candecam 8 mg/5 mg tabletit
Candecam 16 mg/5 mg tabletit
Candecam 16 mg/10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Candecam 8 mg/5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksetiiliä ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

Candecam 16 mg/5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksetiiliä ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

Candecam 16 mg/10 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksetiiliä ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg amlodipiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

| | 8 mg/5 mg | 16 mg/5 mg | 16 mg/10 mg |
|----------|-----------|------------|-------------|
| Laktoosi | 84,90 mg | 76,89 mg | 77,30 mg |
| Natrium | 0,32 mg | 0,44 mg | 0,32 mg |

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Candecam 8 mg/5 mg tabletit: pyöreä, kaksoiskupera, kaksikerroksinen tabletti. Tabletin toinen puoli on vaaleankeltainen, ja siinä voi olla vaaleampia täpliä ja siihen on kaiverrettu merkintä 8-5. Toinen puoli on valkoinen tai luonnonvalkoinen. Tabletin halkaisija on 8 mm ja paksuus 3,7–4,7 mm.

Candecam 16 mg/5 mg tabletit: pyöreä, hieman kaksoiskupera kaksikerroksinen tabletti. Tabletin toinen puoli on vaalean vaaleanpunainen ja siinä voi olla vaaleampia ja tummempia täpliä ja siihen on kaiverrettu merkintä 16-5. Toinen puoli on valkoinen tai luonnonvalkoinen. Tabletin halkaisija on 9 mm ja paksuus 4,0–5,0 mm.

Candecam 16 mg/10 mg tabletit: pyöreä, kaksoiskupera, kaksikerroksinen tabletti. Tabletin toinen puoli on haalean vaaleanpunainen ja siinä voi olla vaaleampia ja tummempia täpliä ja siihen on kaiverrettu merkintä 16-10. Toinen puoli on valkoinen tai luonnonvalkoinen. Tabletin halkaisija on 8 mm ja paksuus 3,7–4,7 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Candecam on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi aikuispotilaille, joiden essentiaalinen hypertensio on jo ennestään hallinnassa samanaikaisesti annettavilla kandesartaania ja amlodipiinia samoina annoksina sisältävillä erillisvalmisteilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Candecam-valmisteen suositeltu annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Kiinteäannoksinen yhdistelmähoito ei sovi aloitushoidoksi.

Potilaan sairauden pitää olla hallinnassa erikseen otettavien vaikuttavien aineiden pysyvillä annoksilla ennen Candecam-hoidon aloittamista. Candecam-annoksen pitää perustua yhdistelmän erillisten vaikuttavien aineiden annoksiin ennen yhdistelmävalmisteeseen siirtymistä.

Iäkkäät potilaat

Aloitusannostusta ei tarvitse sovittaa iäkkäille potilaille, mutta varovaisuutta on noudatettava annosta suurennettaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Käyttökokemus kandesartaanista hyvin vaikeaa tai loppuvaiheen munuaistautia (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) sairastavien potilaiden hoidossa on vähäinen (ks. kohta 4.4). Annosta ei tarvitse sovittaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Amlodipiini ja kandesartaani eivät dialysoidu.

Maksan vajaatoiminta

Candecam on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, joten Candecam-valmisteen annossa on noudatettava varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Candecam-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Candecam voidaan ottaa ruoan kanssa tai aterioiden välillä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, didihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi.
- Alle 1 vuoden ikä (ks. kohta 5.3).
- Vaikea hypotensio.
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).

- Sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

Candecam-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kandesartaani

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Munuaisten vajaatoiminta

Kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävien lääkeaineiden kohdalla, munuaistoiminnan muutoksia voi olla odotettavissa näille vaikutuksille altilla Candecam-hoitoa saavilla potilailla.

Kun kandesartaania annetaan hypertensiopotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta. Käyttökokemus hyvin vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) hoidosta on vähäinen. Näiden potilaiden kandesartaanisileksetiiliannos on säädettävä huolellisesti verenpainetta koko ajan seuraten.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien, erityisesti 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden seurantaan tulee kuulua munuaistoiminnan säännöllinen tarkastaminen. Kun kandesartaanisileksetiilin annosta säädetään, on suositeltavaa seurata seerumin kreatiniinin ja kaliumin pitoisuutta. Sydämen vajaatoimintaa koskeviin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

ACE:n estäjän samanaikainen käyttö sydämen vajaatoiminnassa

Haittavaikutusten, erityisesti hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), riski saattaa kasvaa kun kandesartaanisileksetiiliä käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa (ks. kohta 4.8). 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

Dialyysin aikana verenpaine voi olla erityisen herkkä AT₁-reseptorisalpaukselle pienentyneen plasmavolyymien ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaation seurauksena. Tämän takia hemodialyysipotilaiden kandesartaanisileksetiiliannos on säädettävä huolellisesti verenpainetta koko ajan seuraten.

Munuaisvaltimon ahtauma

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään, mukaan lukien angiotensiini II -reseptorin salpaajat, saattavat lisätä veren ureapitoisuutta ja seerumin kreatiinipitoisuutta potilailla, joilla on bilateraalinen tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtautuma.

Munuaisensiirto

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

Hypotensio

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

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

Anestesia ja leikkaus

Potilailla, joita hoidetaan angiotensiini II -reseptorin salpaajilla, saattaa esiintyä hypotensiota anestesian ja leikkauksen aikana, mikä johtuu reniini-angiotensiinijärjestelmän salpauksesta. Hyvin harvoin hypotensio voi olla niin vaikea, että tarvitaan 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 kandesartaanisileksetiiliä ei suositella tällaisille potilaille.

Hyperkalemia

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

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

Yleistä

Käytettäessä muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä potilaille, joiden verisuonitus ja munuaisten toiminta on tästä järjestelmästä erityisen riippuvainen (esim. vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtautuma), on esiintynyt äkillistä verenpaineen laskua, atotemiaa, oliguriaa tai harvoin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Samanlaisten vaikutusten ilmaantumisen mahdollisuutta 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 aikanaikin 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).

Amlodipiini

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia, amlodipiini mukaan lukien, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) kohoaa potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Sen vuoksi amlodipiinin aloitusannos on valittava annostusasteikon pienemmästä päästä ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille hidasta annoksen suurentaminen ja huolellinen seuranta voivat olla tarpeen.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille lääkemuutoksesta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Amlodipiinia voidaan antaa tavanomaisina annoksina. Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta. Amlodipiini ei dialysoidu.

Candecam sisältää laktoosia ja natriumia

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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.

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).

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. Jos tämä yhdistelmä osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumtason huolellista seurantaa.

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta laskeva vaikutus voi heikentyä, kun niitä käytetään samanaikaisesti ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (ns. NSAID-lääkkeet) kanssa (esim. selektiiviset COX-2:n 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 seurantaa tulee harkita yhdistelmälääkityksen aloituksen yhteydessä ja määrävälein sen jälkeen.

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

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset amlodipiiniin

CYP3A4:n estäjät:

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista, minkä seurauksena hypotension riski kasvaa. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

Klaritromysiini:

Klaritromysiini on CYP3A4:n estäjä. Potilailla, jotka saavat klaritromysiiniä ja amlodipiinia samanaikaisesti, on suurentunut hypotension riski. Potilaiden tarkkaa seurantaa suositellaan, kun amlodipiinia käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

CYP3A4:n induktorit:

Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Amlodipiinin antoa samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, sillä joillakin potilailla amlodipiinin biologinen hyötyosuus voi kasvaa, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Dantroleeni (infuusio):

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyen, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, ja malignin hypertermian hoitoon.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta.

Takrolimuusi:

Riski veren takrolimuusipitoisuuden kohoamiseen on olemassa, jos sitä annetaan samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, mutta tämän yhteisvaikutuksen farmakokineettistä mekanismia ei täysin tunneta. Takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi veren takrolimuusipitoisuutta on tarkkailtava ja tarvittaessa takrolimuusiannosta on muutettava, jos amlodipiinia annetaan takrolimuusihoitoa saavalle potilaalle.

mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät:

mTOR:in estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:in estäjien altistusta.

Siklosporiini:

Siklosporiinin ja amlodipiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla potilasryhmillä kuin munuaissiirtopotilailla, joilla havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0 %–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaissiirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkkailua on harkittava ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Simvastatiini:

Toistuvien 10 mg:n amlodipiiniannosten samanaikainen anto 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa suurensi simvastatiinialtistusta 77 % pelkkään simvastatiinihoitoon verrattuna. Amlodipiinia käyttävien potilaiden simvastatiiniannos saa olla enintään 20 mg vuorokaudessa.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Candecam-valmisteiden käyttöä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei suositella, koska tietoja ei ole saatavana, kandesartaanin ja amlodipiinin turvallisuusprofiilia ole vahvistettu ja käyttö on vasta-aiheista raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kandesartaani

| |
|--|
| 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 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).

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Imetys

Candecam-valmisteiden käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Kandesartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa.

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvarttiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta.

Hedelmällisyys

Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Kandesartaani

Kandesartaanilla ei ollut hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia naaras- tai urosrotilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Candecam-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos Candecam-valmistetta käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Kiinteäannoksinen yhdistelmähoito

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty. Vaikuttavia aineita erikseen käytettäessä havaitut haittavaikutukset on kuvattu jäljempänä.

Candecam-valmisteen käyttöön voi liittyä myös haittavaikutuksia, joita on aiemmin ilmoitettu valmisteen yksittäisten ainesosien (kandesartaanin tai amlodipiinin) käytön yhteydessä, vaikka kyseisiä haittavaikutuksia ei olisikaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kandesartaani

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

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

Amlodipiini

Yleisimpiä hoidon aikana raportoituja haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, sydämentykytyks, punoitus, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus, turvotus ja väsymys.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä amlodipiinia tai kandesartaania yksinään. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja esiintymistiheyksittäin seuraavasti:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

| MedDRA-elinjärjestelmä | Haittavaikutus | Esiintymistiheys | |
|--------------------------------------|--|-------------------|-------------------|
| | | Amlodipiini | Kandesartaani |
| Infektiot | Hengitystieinfektio | - | yleinen |
| Veri ja imukudos | Leukosytopenia, trombosytopenia | hyvin harvinainen | - |
| | Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi | - | hyvin harvinainen |
| Immuunijärjestelmä | Allergiset reaktiot | hyvin harvinainen | - |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyperkalemia, hyponatremia | - | hyvin harvinainen |
| | Hyperglykemia | hyvin harvinainen | - |
| Psyykkiset häiriöt | Masennus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistuneisuus), unettomuus | melko harvinainen | - |
| | Sekavuus | harvinainen | - |
| Hermosto | Heitehuimaus | yleinen | yleinen |
| | Kiertohuimaus | - | yleinen |

| | | | |
|---|--|--------------------|-------------------|
| | Uneliaisuus | yleinen | - |
| | Päänsärky (varsinkin hoidon alussa) | yleinen | yleinen |
| | Vapina, makuaistin muutokset, pyörtyminen, hypestesia, parestesiat | melko harvinainen | - |
| | Lisääntynyt lihasjännitys, perifeerinen neuropatia | hyvin harvinainen | - |
| | Ekstrapyramidaalihäiriö | tuntematon | |
| Silmät | Näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia) | yleinen | - |
| Kuulo ja tasapainoelin | Tinnitus | melko harvinainen | - |
| Sydän | Sydämentykytys | yleinen | - |
| | Rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia, eteisvärinä) | melko harvinainen | |
| | Sydäninfarkti | hyvin harvinainen | - |
| Verisuonisto | Punoitus | yleinen | |
| | Hypotensio | melko harvinainen | yleinen |
| | Verisuonitulehdus | hyvin harvinainen | - |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hengenahdistus | yleinen | - |
| | Nuha | melko harvinainen | - |
| | Yskä | melko harvinainen | hyvin harvinainen |
| Ruoansulatuskanava | Vatsakipu, dyspepsia, suolentoiminnan muutokset (mukaan lukien ummetus) | yleinen | - |
| | Pahoinvointi | yleinen | hyvin harvinainen |
| | Oksentelu, suun kuivuminen | melko harvinainen | - |
| | Haimatulehdus, gastriitti, ienhyperplasia | hyvin harvinainen | - |
| | Ripuli | yleinen | tuntematon |
| Maksa ja sappi | Maksan epänormaali toiminta tai hepatiitti | - | hyvin harvinainen |
| | Hepatiitti, keltaisuus | hyvin harvinainen | - |
| | Maksaentsyymiarvojen nousu | hyvin harvinainen* | hyvin harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudος | Ihottuma, kutina, nokkosihottuma | melko harvinainen | hyvin harvinainen |
| | Alopesia, purppura, ihon värimuutos, lisääntynyt hikoilu, eksanteema | melko harvinainen | - |
| | Erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys | hyvin harvinainen | - |
| | Angioedeema | hyvin harvinainen | hyvin harvinainen |
| | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi | tuntematon | - |
| Luusto, lihakset ja | Nilkkojen turvotus, | yleinen | - |

| | | | |
|--|--|-------------------|-------------------|
| sidekudos | lihaskrampit | | |
| | Lihaskipu, nivelkipu, selkäkipu | melko harvinainen | hyvin harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatiet | Heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tälle alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4) | - | hyvin harvinainen |
| | Virtsaamishäiriöt, nokturia, tihentynyt virtsaamistarve | melko harvinainen | - |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Impotenssi, gynekomastia | melko harvinainen | - |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Turvotukset | hyvin yleinen | - |
| | Väsymys, voimattomuus | yleinen | - |
| | Huonovointisuuden tunne, rintakipu, kipu | melko harvinainen | - |
| Tutkimukset | Painonnousu, painonlasku | melko harvinainen | - |

* viittaa useimmiten kolestaasiin

Kandesartaani

Laboratoriolöydökset

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 yliannostustapauksissa (jopa 672 mg kandesartaanisileksetiiliä) potilas toipui ilman haittavaikutuksia.

Kokemusta amlodipiinin tahallista yliannostuksesta on vähän. Käytettävissä olevan tiedon mukaan suuri yliannos saattaa aiheuttaa voimakkaan perifeerisen vasodilataation ja mahdollisesti reflektorisen takykardian. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu voimakasta ja todennäköisesti pitkittynyttä verenpaineen laskua, josta on voinut seurata jopa kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Candecam-valmisteen yliannostuksesta johtuvaa kliinisesti merkitsevää hypotensiota hoidetaan tukemalla aktiivisesti sydäntä ja verenkiertoa, muun muassa seuraamalla tiiviisti sydämen ja hengityksen toimintaa, kohottamalla raajat ja tarkkailemalla kiertävän veren määrää ja erittyneen virtsan määrää.

Vasokonstriktorista voi olla hyötyä verisuonten tonuksen ja verenpaineen normalisoinnissa edellyttäen, ettei sen käyttö ole vasta-aiheista. Kalsiumglukonaatin anto laskimoon voi auttaa kumoamaan kalsiuminkanavan salpauksen vaikutukset.

Joissakin tapauksissa mahahuuhtelu voi auttaa. Amlodipiinin imeytyminen väheni, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin aktiivihiltä kahden tunnin kuluessa 10 mg amlodipiiniannoksen jälkeen.

Kandesartaani ja amlodipiini eivät todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09DB07.

Kandesartaani

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

Kandesartaanisileksetiili on oraaliseen käyttöön tarkoitettu aihiolääke. Se muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruoansulatuskanavassa aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi. Kandesartaani on AT₁-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 hajottaa bradykiniiniä. Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin eikä vahvista bradykiniinin eikä substanssi P:n vaikutuksia. Kandesartaania ja ACE:n estäjiä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksetiiliä käyttäneillä oli vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä käyttäneillä.

Kandesartaani ei sitoudu muihin hormonireseptoreihin eikä salpaa niitä eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. Angiotensiini II (AT₁) -reseptorien salpaaminen lisää annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -pitoisuuksia ja vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Hypertensio

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

Yhden oraalisen kandesartaanisileksetiiliannoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvassa hoidossa suurin osa verenpainetta laskevasta hoitovasteesta saavutetaan kaikilla annoksilla yleensä neljässä viikossa ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Annoksen 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 kandesartaanisileksetiili aikaansaa tehokkaan ja tasaisen verenpaineen laskun 24 tunnin ajaksi; annosten välillä todettavan suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Kandesartaanin ja losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta ja siedettävyttä verrattiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 268 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta. 32 mg kandesartaanisileksetiiliä kerran vuorokaudessa annettuna alensi verenpainetta (systolinen/diastolinen) 13,1/10,5 mmHg ja 100 mg losartaanikaliumia kerran vuorokaudessa annettuna 10,0/8,7 mmHg (ero 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

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

Lääkevalmisteet, jotka estävät reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaa, eivät laske mustaihoisten potilaiden (kuuluvat yleensä populaatioon, joilla on alhainen reniinipitoisuus) verenpainetta yhtä tehokkaasti kuin ei-mustien potilaiden. Näin on myös kandesartaanin kohdalla. Avoimeen kliniseen tutkimukseen osallistui 5 156 potilasta, joiden diastolinen verenpaine oli koholla ja tässä tutkimuksessa mustien verenpaine aleni huomattavasti vähemmän kandesartaanihoidon 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 II-tyypin diabetes mellitusta ja mikroalbuminuriaa sairastavia verenpainepotilaita, kandesartaanisileksetiili vähensi virtsaan erittyvää albumiinin määrää (albumiini/kreatiniini-suhde, keskimäärin 30 %, 95 %:n luottamusväli: 15–42 %). Tietoa kandesartaanin vaikutuksesta diabeettisen nefropatian etenemiseen ei ole olemassa.

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

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

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiinien ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hitaan kanavan sulkija tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää solukalvon läpi tapahtuvaa kalsiumionien sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen.

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi perustuu sen suoraan verisuonten sileää lihasta relaksoivaan vaikutukseen. Tarkkaa vaikutusmekanismia, jolla amlodipiini lievittää angina pectoriksen oireita, ei ole täysin selvitetty. Amlodipiini vähentää kuitenkin iskeemistä kokonaiskuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

1. Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja, mikä vähentää ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen rytmi pysyy vakaana, tämä sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiankulutusta ja hapentarvetta.
2. Amlodipiini laajentaa todennäköisesti myös suuria ja pieniä sepelvaltimoita sekä normaaleilla että iskeemisillä alueilla. Dilataatio lisää sydänlihaksen hapensaantia koronaarispasmissa (Prinzmetal-angina, variantti angina).

Kerran vuorokaudessa tapahtuva anto alentaa verenpainepotilaiden verenpainetta kliinisesti merkittävästi sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Amlodipiinin käyttöön ei ole liittynyt haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin, joten se sopii myös niiden potilaiden hoitoon, joilla on astma, diabetes tai kihti.

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.

Amlodipiini

Suun kautta annettuina hoitoannoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuus saavutetaan 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on arviolta 64–80 %. Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaani

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

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

Amlodipiini

Amlodipiinin plasmasta mitattu terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 35–50 tuntia, mikä mahdollistaa kerran päivässä tapahtuvan annostelun. Amlodipiini metaboloituu suurelta osin maksassa inaktiivisiksi metaboliiteikseen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Iäkkäät potilaat

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).

Amlodipiini

Amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuluu iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla yhtä kauan aikaa. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii hidastumaan, jolloin kokonaisaltistus suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Kokonaisaltistuksen suureneminen ja eliminaation puoliintumisaajan piteneminen olivat tutkitulle ikäryhmälle odotetun mukaiset, kun potilailla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kandesartaani

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 suurentivat 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.

Amlodipiini

Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta ja siksi suositellaan normaaliannostusta. Amlodipiini ei dialysoidu.

Maksan vajaatoiminta

Kandesartaani

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

Amlodipiini

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, mistä seuraa puoliintumisajan pidentyminen ja kokonaisaltistuksen (AUC) suureneminen (noin 40–60 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kandesartaani

Kliinisesti oleellisia annoksia käytettäessä ei havaittu epänormaalia systeemistä eikä kohde-elimen toksisuutta. Prekliinisissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla suuret annokset kandesartaania vaikuttivat munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti).

Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulaarinen laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonneet plasman urea- ja 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.

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.

Amlodipiini

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokauden ajan ja naaraat 14 vuorokauden ajan ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m^2] enimmäisannos 10 mg).

Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m^2) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatisidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{vrk}$ vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m^2] 10 mg/n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutagenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen, tyyppi 102

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Piidoksidi, kolloidinen, vedetön

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Hydroksipropyyliselluloosa, tyyppi EF

Makrogoli 8000

Karmelloosikalsium

Rautaoksidi, keltainen (E 172) – 8 $\text{mg}/5 \text{ mg}$ ja 16 $\text{mg}/10 \text{ mg}$ tabletit

Rautaoksidi, punainen (E 172) – 16 $\text{mg}/5 \text{ mg}$ ja 16 $\text{mg}/10 \text{ mg}$ tabletit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Pakkaus koot (OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkaus): 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 tablettia pahvikotelossa.

Pakkaus koot (yksittäispakattu OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkaus): 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 ja 100 x 1 tabletti pahvikotelossa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

8 mg/5 mg: 34770

16 mg/5 mg: 34771

16 mg/10 mg: 36420

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

8 mg/5 mg, 16 mg/5 mg: 21.3.2018

16 mg/10 mg: 3.12.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.8.2020

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Candecam 8 mg/5 mg tabletter

Candecam 16 mg/5 mg tabletter

Candecam 16 mg/10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Candecam 8 mg/5 mg tabletter

En tablett innehåller 8 mg kandesartancilexetil och amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.

Candecam 16 mg/5 mg tabletter

En tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil och amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.

Candecam 16 mg/10 mg tabletter

En tablett innehåller 16 mg kandesartancilexetil och amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

| | 8 mg/5 mg | 16 mg/5 mg | 16 mg/10 mg |
|---------|-----------|------------|-------------|
| Laktos | 84,90 mg | 76,89 mg | 77,30 mg |
| Natrium | 0,32 mg | 0,44 mg | 0,32 mg |

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Candecam 8 mg/5 mg tabletter: runda och bikonvexa tabletter med två lager. Den ena sidan av tablettens är ljusgul, eventuellt med ljusare fläckar, och är graverad med 8-5. Den andra sidan av tablettens är vit eller nästan vit. Tablettens har en diameter på 8 mm och en tjocklek på 3,7–4,7 mm.

Candecam 16 mg/5 mg tabletter: runda och något bikonvexa tabletter med två lager. Den ena sidan av tablettens är ljusrosa, eventuellt med ljusare och mörkare fläckar, och är graverad med 16-5. Den andra sidan av tablettens är vit eller nästan vit. Tablettens har en diameter på 9 mm och en tjocklek på 4,0–5,0 mm.

Candecam 16 mg/10 mg tabletter: runda och bikonvexa tabletter med två lager. Den ena sidan av tablettens är ljusblekrosa, eventuellt med ljusare och mörkare fläckar, och är graverad med 16-10. Den andra sidan av tablettens är vit eller nästan vit. Tablettens har en diameter på 8 mm och en tjocklek på 3,7–4,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Candecam är avsett som substitutionsbehandling hos vuxna patienter med essentiell hypertension vars blodtryck redan kontrolleras tillräckligt med kandesartan och amlodipin givet samtidigt vid samma dosnivå.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Candecam är en tablett dagligen.

Fast doskombination är inte lämplig för initial behandling.

Innan byte till Candecam ska patienter vara kontrollerade med stabila doser av monokomponenterna tagna samtidigt. Dosen av Candecam ska baseras på doserna av de enskilda komponenterna i kombination vid tidpunkten för bytet.

Äldre

Ingen justering av initial dos är nödvändig för äldre patienter, men ökning av dosen bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Erfarenheten av patienter med mycket gravt nedsatt njurfunktion eller njursvikt (kreatininclearance < 15 ml/min) är begränsad (se avsnitt 4.4).

Ingen dosjustering krävs för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Amlodipin och kandesartancilexetil elimineras inte genom dialys.

Nedsatt leverfunktion

Candecam är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Någon dosregim för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts, Candecam ska därför administreras med försiktighet.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Candecam för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Det finns inga tillgängliga data.

Administreringssätt

Oral användning.

Candecam kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gravt nedsatt leverfunktion och/eller kolestas.
- Barn under 1 års ålder (se avsnitt 5.3).
- Svår hypotension.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Utflödes hinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

Samtidig användning av Candecam och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Kandesartan

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 hypotension, 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.

Nedsatt njurfunktion

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

Om kandesartan ges till patienter med hypertension och nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium- och serumkreatininnivåer. Erfarenhet av patienter med mycket gravt nedsatt njurfunktion eller njursvikt (kreatininclearance $< 15 \text{ ml/min}$) är begränsad. Hos dessa patienter bör kandesartancilexetil titreras försiktigt med noggrann monitorering av blodtryck.

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

Samtidig behandling med en ACE-hämmare vid hjärtsvikt

Risken för biverkningar, i synnerhet hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), kan öka när kandesartancilexetil används i kombination med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.8). Trippelkombinationen bestående av en ACE-hämmare, en mineralkortikoidreceptor-antagonist och kandesartancilexetil rekommenderas inte. Dessa kombinationer får endast användas under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Hemodialys

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

Njurartärstenos

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

Njurtransplantation

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

Hypotension

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

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

Anestesi och kirurgi

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

Aorta- och mitralisklaffstenos (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Som med andra kärldilaterare, 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, varför kandesartancilexetil inte rekommenderas för dessa patienter.

Hyperkalemi

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

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

Allmänt

Hos patienter vars käriltnus och njurfunktion huvudsakligen beror på renin-angiotensinaldosteronsystemets 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 hypotension, azotemi, oliguri eller, i sällsynta fall, akut njursvikt. Risken för liknande effekter kan inte uteslutas med AIIRA. Liksom med andra blodtryckssänkande läkemedel kan alltför kraftigt blodtrycksfall hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke. Den blodtryckssänkande effekten av kandesartan kan förstärkas av andra läkemedel med blodtryckssänkande egenskaper, oavsett om de ordinerats som blodtryckssänkande medel eller för andra indikationer.

Graviditet

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

Amlodipin

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Patienter med hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. I en placebokontrollerad långtidsstudie av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var incidensen av lungödem högre hos gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtsvikt eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Amlodipin bör därför inledas i den lägre delen av doseringsintervallet och ges med försiktighet till dessa patienter, både vid initial behandling och när dosen ökas. Långsam upptitrering av dosen och noggrann övervakning kan vara nödvändig för patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

Hos äldre patienter ska dosökning göras med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Amlodipin kan användas till dessa patienter i normala doser. Förändring av plasmakoncentrationen av amlodipin är inte relaterad till graden av funktionsnedsättning. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Candecam innehåller laktos och natrium

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner kopplade till kandesartan

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

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

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

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

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

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotension, 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).

Interaktioner kopplade till amlodipin

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

CYP3A4-hämmare:

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azol antimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta öknings i exponering av amlodipin vilket medför ökad risk för hypotension. De

kliniska effekterna av dessa PK variationer kan vara mer uttalade hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

Klaritromycin:

Klaritromycin är en hämmare av CYP3A4. Det föreligger en ökad risk för hypotension hos patienter som behandlas med klaritromycin och amlodipin samtidigt. Noggrann övervakning av patienter rekommenderas då amlodipin administreras samtidigt med klaritromycin.

CYP3A4-inducerare:

Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig behandling, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*).

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter och leda till ökad blodtryckssänkande effekt.

Dantrolen (infusion):

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenös dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin förstärker den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel med antihypertensiva egenskaper.

Takrolimus:

Det finns risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen för denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika takrolimusrelaterad toxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus måste takrolimusnivån i blodet kontrolleras och takrolimusdosen justeras vid behov.

mTOR-hämmare (Mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

Ciklosporin:

Inga interaktionsstudier har utförts med ciklosporin och amlodipin på friska frivilliga eller andra populationer med undantag av njurtransplanterade patienter, där varierande ökning av dalkoncentrationerna (genomsnitt 0 % - 40 %) av ciklosporin observerades. Övervakning av ciklosporinnivåerna hos njurtransplanterade patienter som behandlas med amlodipin ska övervägas och vid behov ska ciklosporindosen sänkas.

Simvastatin:

Samtidig användning av multipla doser med 10 mg amlodipin tillsammans med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 %-ig ökning av exponeringen för simvastatin jämfört med simvastatin enbart. Begränsa simvastatindosen till 20 mg dagligen till patienter som får amlodipin.

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Candecam rekommenderas inte under graviditetens första trimester eftersom inga data finns tillgängliga och säkerhetsprofilen har inte fastställts för både amlodipin och kandesartan. Kandesartan är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Kandesartan

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, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

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

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

Amlodipin

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts. Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

Amning

Candecam rekommenderas inte och alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil under amning är att föredra, speciellt vid amning av nyfödda eller prematurt födda barn.

Det finns ingen tillgänglig information avseende användning av kandesartan under amning.

Amlodipin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn.

Fertilitet

Amlodipin

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

Kandesartan

Kandesartan har inga negativa effekter på fertiliteten hos han- eller honråttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Candecam kan ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar Candecam får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt. Försiktighet rekommenderas, särskilt i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

Fast doskombination

Inga kliniska studier har utförts. Biverkningar beskrivna nedan är observerade för de enskilda aktiva substanserna.

Biverkningar som tidigare är rapporterade med en av de enskilda komponenterna (kandesartan eller amlodipin) kan vara potentiella biverkningar med Candecam, även om de inte observerats i kliniska prövningar eller efter godkännandet.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kandesartan

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

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

Amlodipin

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling är sömnhet, yrsel, huvudvärk, hjärtklappning, vallningar, buksmärtor, illamående, ankelsvullnad, ödem och trötthet.

Följande biverkningar har observerats vid behandling med amlodipin eller kandesartan givet separat. Biverkningarna är rankade efter MedDRA-systemets organklassificering och indelade enligt följande frekvenser:

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

| MedDRA-systemets organklassificering | Biverkningar | Frekvens | |
|---|-------------------------------|------------------|--------------------|
| | | Amlodipin | Kandesartan |
| Infektioner och infestationer | Luftvägsinfektion | - | Vanliga |
| Blodet och lymfsystemet | Leukocytopeni, trombocytopeni | Mycket sällsynta | - |

| MedDRA-systemets organklassificering | Biverkningar | Frekvens | |
|--|---|------------------------|------------------------|
| | | Amlodipin | Kandesartan |
| | Leukopeni, neutropeni, agranulocytos | - | Mycket sällsynta |
| Immunsystemet | Allergiska reaktioner | Mycket sällsynta | - |
| Metabolism och nutrition | Hyperkalemi, hyponatremi | - | Mycket sällsynta |
| | Hyperglykemi | Mycket sällsynta | - |
| Psykiska störningar | Depression, humörsvängningar (inklusive ångest), sömnsvårigheter | Mindre vanliga | - |
| | Förvirring | Sällsynta | - |
| Centrala och perifera nervsystemet | Yrsel | Vanliga | Vanliga |
| | Vertigo | - | Vanliga |
| | Sömnighet | Vanliga | - |
| | Huvudvärk (särskilt i början av behandlingen) | Vanliga | Vanliga |
| | Tremor, dysgeusi, svimning, hypestesi, parestesi | Mindre vanliga | - |
| | Hypertension, perifer neuropati | Mycket sällsynta | - |
| | Extrapyramidalt syndrom | Ingen känd frekvens | |
| Ögon | Synrubbingar (inklusive diplopi) | Vanliga | - |
| Öron och balansorgan | Tinnitus | Mindre vanliga | - |
| Hjärtat | Palpitationer | Vanliga | - |
| | Arytmi (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer) | Mindre vanliga | |
| | Hjärtinfarkt | Mycket sällsynta | - |
| Blodkärl | Vallningar | Vanliga | |
| | Hypotension | Mindre vanliga | Vanliga |
| | Vaskulit | Mycket sällsynta | - |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Dyspné | Vanliga | - |
| | Rinit | Mindre vanliga | - |
| | Hosta | Mindre vanliga | Mycket sällsynta |
| Magtarmkanalen | Buksmärtor, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inklusive förstoppning) | Vanliga | - |
| | Illamående | Vanliga | Mycket sällsynta |
| | Kräkningar, muntorrhet | Mindre vanliga | - |
| | Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi | Mycket sällsynta | - |
| | Diarré | Vanliga | Ingen känd frekvens |
| Lever och gallvägar | Onormal leverfunktion eller hepatit | - | Mycket sällsynta |

| MedDRA-systemets organklassificering | Biverkningar | Frekvens | |
|---|---|---------------------|------------------|
| | | Amlodipin | Kandesartan |
| | Hepatit, gulsot | Mycket sällsynta | - |
| | Förhöjda leverenzymvärden | Mycket sällsynta* | Mycket sällsynta |
| Hud och subkutan vävnad | Hudutslag, pruritus, urtikaria | Mindre vanliga | Mycket sällsynta |
| | Alopeci, purpura, hudmissfärgningar, hyperhidros, exantem, | Mindre vanliga | - |
| | Erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, fotosensitivitet | Mycket sällsynta | - |
| | Angioödem | Mycket sällsynta | Mycket sällsynta |
| | Toxisk epidermal nekrolys | Ingen känd frekvens | - |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Ankelsvullnad, muskelkramper | Vanliga | - |
| | Myalgi, artralgi, ryggsmärtor | Mindre vanliga | Mycket sällsynta |
| Njurar och urinvägar | Nedsatt njurfunktion, inkluderande njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4) | - | Mycket sällsynta |
| | Miktionsstörningar, nokturi, ökad urineringsfrekvens | Mindre vanliga | - |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Impotens, gynekomasti | Mindre vanliga | - |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Ödem | Mycket vanliga | - |
| | Trötthet, asteni | Vanliga | - |
| | Sjukdomskänsla, bröstsmärtor, värk | Mindre vanliga | - |
| Undersökningar | Viktökning, viktninskning | Mindre vanliga | - |

*oftast i samband med kolestas

Kandesartan

Laboratorievärden

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Erfarenheterna av avsiktlig överdosering av amlodipin hos människa är begränsade. Tillgängliga data tyder på att kraftig överdosering kan ge uttalad perifer vasodilatation och eventuellt reflexutlöst takykardi. Utpräglad och troligtvis förlängd systemisk hypotension som övergår till chock, även med dödlig utgång, har rapporterats.

Behandling

Kliniskt signifikant hypotension på grund av överdosering av Candecam kräver aktivt kardiovaskulärt stöd med frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktion, extremiteterna i högläge och övervakning av cirkulerande blodvolym och urinproduktion. En vasokonstriktor kan bidra till att återställa kärntonus och blodtryck, förutsatt att användningen inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kalciumkanalblockad.

Ventrikelsköljning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visats minska absorptions hastigheten för amlodipin.

Kandesartan och amlodipin kommer sannolikt inte avlägsnas via dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-receptorblockare och kalciumkanalblockare, ATC-kod: C09DB07

Kandesartan

Angiotensin II är det viktigaste vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en roll i patofysiologin för hypertension, 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 (AT₁)-receptorn.

Kandesartancilexetil är en prodrug, lämpad för peroral administrering. Den omvandlas snabbt till den aktiva substansen, kandesartan, via esterhydrolys under absorption från gastrointestinalkanalen. Kandesartan är en AIIRA och binds selektivt till AT₁-receptorer. Bindningen är stark och dissociationen från receptorn sker långsamt. Kandesartan har ingen agonistaktivitet. Kandesartan hämmar inte ACE, som omvandlar angiotensin I till angiotensin II och bryter ner bradykinin. Kandesartan påverkar inte ACE och ger ingen potentiering av bradykinin eller substans P. I kontrollerade kliniska studier där kandesartan jämfördes med ACE-hämmare, förekom hosta i lägre frekvens hos patienter som behandlats med kandesartancilexetil. Kandesartan binds inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler, som är av betydelse för hjärtkärlfunktionen.

Hämningen av angiotensin II (AT₁)-receptorerna medför dosrelaterad ökning av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och II och en minskning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

Hypertension

Vid hypertension 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 hypotension har setts efter den initiala dosen, ej heller reboundeffekt efter utsättande av behandlingen.

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

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

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

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

Effekten av kandesartancilexetil 8-16 mg (genomsnittlig dos 12 mg) en gång dagligen på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet utvärderades i en randomiserad klinisk prövning på 4 937 äldre patienter (70-89 år; 21 % 80 år eller äldre) med mild till måttlig hypertension vilka följdes under 3,7 år i medeltal (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Patienterna erhöll kandesartancilexetil eller placebo tillsammans med en annan antihypertensionsbehandling 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, $p = 0,19$).

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

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

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 hypotension 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, hypotension och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Amlodipin

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl.

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlets glatta muskulatur. Den exakta mekanismen med vilken amlodipin lindrar angina är inte helt klargjord men amlodipin minskar den totala ischemiska belastningen genom följande två mekanismer:

1. Amlodipin vidgar perifera arterioler och minskar därmed det totala perifera motståndet (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Eftersom hjärtfrekvensen inte påverkas medför denna minskade belastning på hjärtat att myokardiets energiförbrukning och syrebehov minskar.
2. Amlodipin verkar troligen också genom att dilatera de stora koronarkärlen och hjärtats arterioler, såväl i normala som ischemiska områden. Denna dilatation ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med koronarkärlsspasm (Prinzmetals angina eller variantangina).

Hos patienter med hypertension ger en daglig dos kliniskt signifikant lägre blodtryck under hela dygnet i såväl liggande som stående. På grund av sin långsamt insättande verkan orsakar amlodipin inte akut hypotension.

Amlodipin har inte satts i samband med några negativa metabola effekter eller förändring av plasmalipider och är lämplig för patienter med astma, diabetes och gikt.

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 %. Medelvärdet för den maximala koncentrationen i serum (C_{max}) uppnås 3-4 timmar efter tablettintag. Serumkoncentrationen av kandesartan ökar lineärt med ökande dos inom det terapeutiska dosintervallet. Inga könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för kandesartan har påvisats. Ytan under serumkoncentration-tidskurvan (AUC) för kandesartan påverkas inte signifikant av föda.

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

Kandesartans biotillgänglighet påverkas ej av födointag.

Amlodipin

Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal plasmakoncentration 6–12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64–80 %. Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Metabolism 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 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}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.

Amlodipin

Terminal halveringstid i plasma är cirka 35–50 timmar och är konstant vid administrering en gång per dag. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av modersubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

Äldre population

Kandesartan

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

Amlodipin

Tid till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre patienter. Clearance för amlodipin tenderar att vara lägre vilket leder till ökad AUC och halveringstid hos äldre patienter. Ökningarna av AUC och halveringstid hos patienter med hjärtsvikt var förväntade för den undersökta åldersgruppen.

Nedsatt njurfunktion

Kandesartan

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

Amlodipin

Förändring av plasmakoncentrationen av amlodipin är inte relaterad till graden av funktionsnedsättning, därför är normal dosering rekommenderad. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Nedsatt leverfunktion

Kandesartan

I två studier, som båda inkluderade patienter med mild 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.

Amlodipin

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och högre AUC-värden på ungefär 40-60 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kandesartan

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

Kandesartan förorsakade påverkan på njurarna (såsom interstitiell nefrit, distension av tubuli, basofila tubuli; ökade plasmakoncentrationer av urea och kreatinin), vilket skulle kunna vara sekundärt till den blodtrycksänkande effekten som leder till att njurperfusionen ändras. Dessutom medförde kandesartan hyperplasi/hypertrofi på juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar ansågs bero på kandesartans farmakologiska effekt.

Vid terapeutiska doser hos människa verkar hyperplasi/hypertrofi av renala juxtaglomerulära celler inte ha någon relevans.

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

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.

Amlodipin

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och minskad överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger högre än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Det var ingen effekt på fertiliteten hos råtta som behandlades med amlodipin (hanrättor under 64 dagar och honrättor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²).

I en annan studie på rättor, där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, visade minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

*Beräknat på en patientvikt på 50 kg

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin, typ 102

Pregelatiniserad majsstärkelse

Natriumstärkelseglykolat, typ A

Magnesiumstearat

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Hydroxipropylcellulosa, typ EF

Makrogol 8000

Karmelloskalcium

Järnoxid, gul (E172) – för 8 mg/5 mg och 16 mg/10 mg tabletter

Järnoxid, röd (E172) – för 16 mg/5 mg och 16 mg/10 mg tabletter

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar (blister OPA/Alu/PVC//Alu): 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 tabletter i en ask.

Förpackningsstorlekar (perforerade endosblister OPA/Alu/PVC//Alu): 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 and 100 x 1 tablett i en ask.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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/5 mg: 34770

16 mg/5 mg: 34771

16 mg/10 mg: 36420

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

8 mg/5 mg, 16 mg/5 mg: 21.3.2018

16 mg/10 mg: 3.12.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.8.2020