

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Candemox 4 mg tabletit  
Candemox 8 mg tabletit  
Candemox 16 mg tabletit  
Candemox 32 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 4 mg kandesartaanisileksetiiliä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 70,24 mg laktoosia (monohydraattina) ja enintään 0,003 mg (0,0001 mmol) natriumia.

Yksi tabletti sisältää 8 mg kandesartaanisileksetiiliä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 66,09 mg laktoosia (monohydraattina) ja enintään 0,003 mg (0,0001 mmol) natriumia.

Yksi tabletti sisältää 16 mg kandesartaanisileksetiiliä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 132,18 mg laktoosia (monohydraattina) ja enintään 0,006 mg (0,0003 mmol) natriumia.

Yksi tabletti sisältää 32 mg kandesartaanisileksetiiliä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 264,35 mg laktoosia (monohydraattina) ja enintään 0,012 mg (0,0005 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

*4 mg tabletti:*

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus 4 ja toisella puolella jakouurre.

*8 mg tabletti:*

Vaaleanpunainen, täplikäs, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus 8 ja toisella puolella jakouurre.

*16 mg tabletti:*

Vaaleanpunainen, täplikäs, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus 16 ja toisella puolella jakouurre.

*32 mg tabletti:*

Vaaleanpunainen, täplikäs, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus 32 ja toisella puolella jakouurre.

Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Candemoxilla on seuraavat käyttöaiheet:

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus hypertensiossa

Candemoxin suositeltu aloitus- ja tavanomainen ylläpitoannos on 8 mg kerran vuorokaudessa. Suurin osa verenpainetta alentavasta vaikutuksesta saavutetaan neljän viikon kuluessa. Jos verenpainetta ei saada riittävästi laskettua, annosta voidaan nostaa 16 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja edelleen maksimiannokseen 32 mg kerran vuorokaudessa. Hoito tulee sovittaa verenpainevasteen mukaan. Candemoxia voidaan myös antaa muiden verenpainetta alentavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Hydroklooritiatsidin lisäämisen hoitoon on osoitettu lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta yhdistettynä eri suuruisiin Candemox-annoksiin.

#### *Iäkkäät*

Erityistä aloitusannoksen sovittamista ei tarvita.

#### *Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia*

Potilaille, joilla on suurentunut hypotension vaara, kuten potilaat, joilla saattaa olla hypovolemia, aloitusannokseksi voidaan harkita 4 mg (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintapotilaille, hemodialyysipotilaat mukaan lukien, aloitusannos on 4 mg. Annos tulee titrata vasteen mukaan. Kokemuksia kandesartaanin käytöstä hyvin vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (kreatiniinipuhdistuma  $< 15$  ml/min) on vain vähän (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan aloitusannokseksi 4 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan sovittaa vasteen mukaan. Candemoxin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja/tai kolestaasia sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### *Mustaihoiset potilaat*

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

#### *Pediatriiset potilaat*

6–<18-vuotiaat lapset ja nuoret:

Suosittelava aloitusannos on 4 mg kerran päivässä.

- Potilaat, joiden paino on < 50 kg: Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan, annos voidaan nostaa enintään 8 mg:aan kerran päivässä.
- Potilaat, joiden paino on ≥ 50 kg: Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan, annos voidaan nostaa 8 mg:aan kerran päivässä ja sen jälkeen tarvittaessa 16 mg:aan kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

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

Suurin osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta saavutetaan neljän viikon kuluessa.

Lapsilla, joilla voi olla pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus (esim. diureetteja käyttävät potilaat, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavat), Candemox-hoito tulisi aloittaa tarkassa lääkärin valvonnassa ja tavanomaista aloitusannosta pienempää aloitusannosta tulisi harkita (ks. kohta 4.4).

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

*Mustaihoiset pediatriiset potilaat*

Kandesartaani alentaa mustaihoisten potilaiden verenpainetta vähemmän kuin ei-mustaihoisten potilaiden (ks. kohta 5.1).

*Lapset, joiden ikä on alle 1 vuodesta < 6 vuoteen*

- Turvallisuutta ja tehoa 1–<6-vuotiailla lapsilla ei ole osoitettu. Tällä hetkellä saatavana olevat tiedot on esitetty kohdassa 5.1, mutta annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

Candemox-valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 1 vuoden ikäisille potilaille (ks. kohta 4.3).

### Annostus sydämen vajaatoiminnassa

Candemoxin suositeltava aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa tavoiteannokseen 32 mg kerran vuorokaudessa (maksimiannos) tai suurimpaan siedettyyn annokseen siten, että annos kaksinkertaistetaan aina aikaisintaan kahden viikon välein (ks. kohta 4.4). Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioinnin tulee aina sisältää munuaisten toiminnan tarkistaminen, johon kuuluu seerumin kreatiniinin ja kaliumin seuranta.

Candemox -valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintahoidojen kanssa, mukaan lukien ACE:n estäjät, beetasalpaajat, diureetit ja digitalis tai näiden lääkevalmisteiden yhdistelmät. Candemox -valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa sydämen vajaatoiminnan optimaalisesta standardihoidosta huolimatta potilaille, joilla on symptomaattinen sydämen vajaatoiminta, jos mineralokortikoidireseptorin antagonisteja ei siedetä. ACE:n estäjän, kaliumia säästävän diureetin ja Candemox -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella ja sitä voidaan harkita vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

### *Erityispotilasryhmät*

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

### Pediatriiset potilaat

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

## Antotapa

Suun kautta.

Candemox otetaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys kandesartaanisileksetiilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi.
- Candemox -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Alle 1 vuoden ikä (ks. kohta 5.3).

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

Kun Candemoxia annetaan hypertensiopotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitasojen säännöllistä seuranta. Kokemuksia kandesartaanin käytöstä hyvin vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiinipuhdistuma  $< 15 \text{ ml/min}$ ) on vain vähän. Näiden potilaiden Candemox -annos on säädettävä huolellisesti verenpainetta koko ajan seuraten. Sydämen vajaatoimintaa sairastavien, erityisesti 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien sekä munuaisten vajaatoimintaa potevien potilaiden seurantaan tulee kuulua munuaistoiminnan säännöllinen tarkastaminen. Kun Candemoxin annosta säädetään, on suositeltavaa seurata seerumin kreatiniinin ja kaliumin pitoisuutta. Sydämen vajaatoimintaa koskeviin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden seerumin kreatiini oli  $> 265 \mu\text{mol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

#### ACE:n estäjän samanaikainen käyttö sydämen vajaatoiminnassa

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

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

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

### Hemodialyysi

Dialyysin aikana verenpaine voi olla erityisen herkkä AT<sub>1</sub>-reseptorisalpaukselle pienentyneen plasmavolyymien ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaation seurauksena. Tämän takia hemodialyysipotilaiden Candemox -annos 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 kreatiniinipitoisuutta potilaissa, joilla on bilateraalin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma.

### Munuaisensiirto

Candemoxin käytöstä potilaille, joille on tehty munuaisensiirto, on vain rajoitetusti kliinistä näyttöä.

### Hypotensio

Candemox-hoidon aikana voi esiintyä hypotensiota potilaissa, joilla on sydämen vajaatoiminta. Sitä voi esiintyä myös hypertensiotilailta, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia, kuten suuria diureettianoksia saavilla potilailla.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoitoa aloitettaessa ja hypovolemia on pyrittävä korjaamaan.

### 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 hemodynamiikkaan merkittävästi vaikuttava aortta- tai mitraaliläpän stenoosi tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

### Primaari hyperaldosteronismi

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

### Hyperkalemia

Candemoxin samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuutta kohottavien lääkevalmisteiden (esim. hepariini, trimetopriimi-sulfametoksatsolyhdistelmä) kanssa voi lisätä hypertensiotilaiden seerumin kaliumpitoisuutta.

Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan.

Candemox-hoitoa saavilla potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta, voi esiintyä hyperkalemiaa. On suositeltavaa seurata säännöllisesti seerumin kaliumpitoisuutta.

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

### Yleistä

Käytettäessä muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä potilaille, joiden verisuonitonius ja munuaisten toiminta on tästä järjestelmästä erityisen riippuvainen (esim. vaikea kongestiivinen 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 AT II-reseptorin salpaajien kohdalla ei voida sulkea pois. Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Kandesartaanin antihypertensiivinen vaikutus voi lisääntyä muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden vaikutuksesta riippumatta siitä, 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).

Naisilla, joiden kuukautiset ovat alkaneet, raskauden mahdollisuus pitää arvioida säännöllisin väliajoin. Potilaille on kerrottava raskaudenaikaisesta altistuksesta asianmukaisesti ja/tai on toimittava raskaudenaikaisen altistuksen välttämiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

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

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

Lapsilla, joilla voi olla pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus (esim. diureetteja käyttävät potilaat, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavat), Candemox-hoito tulisi aloittaa tarkassa lääkärin valvonnassa ja tavanomaista aloitusannosta pienempää aloitusannosta tulisi harkita (ks. kohta 4.2).

### Apuaineita koskevat varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. 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**

Seuraavia yhdisteitä on käytetty kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa: hydroklooritiatsidi, varfariini, digoksiini, oraaliset ehkäisyvalmisteet (esim. etinyyliestradioli/levonorgestreeeli), 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).

### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpaus angiotensiini II -reseptorin salpaajien, ACE:n estäjien tai aliskireenin vaikutuksesta

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

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

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

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

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

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

## Imetys

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

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

Tutkimuksia kandesartaanin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. On kuitenkin otettava huomioon, että joskus Candemox-hoidon aikana voi ilmaantua heitehuimausta tai väsymystä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Hypertension hoito

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

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

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

Kohdan 4.8 kaikissa taulukoissa käytetyt esiintyvyydet ovat seuraavat:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Yleinen	Hengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hyperkalemia, hyponatremia
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus/huimaus, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi



	Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, maksan epänormaali toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin harvinainen	Angioödeema, ihottuma, urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tälle alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4)

### 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. Candemoxia saavien potilaiden laboratorioarvojen rutiiniseuranta ei yleensä ole tarpeen. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kuitenkin suositeltavaa seurata säännöllisesti seerumin kaliumin ja kreatiniinin pitoisuuksia.

### Pediatriiset potilaat

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

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

Kandesartaanisileksetiilin kokonaisturvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

### Sydämen vajaatoiminnan hoito

Kandesartaanisileksetiilin haittavaikutusprofiili sydämen vajaatoimintapotilailla vastasi lääkeaineen farmakologiaa ominaisuuksia ja potilaiden terveydentilaa. Kliinisessä tutkimusprojektissa (CHARM), jossa kandesartaanisileksetiilin enintään 32 mg:n annoksia (n=3 803) verrattiin plaseboon (n=3 796), 21,0 % kandesartaanisileksetiiliä saaneista potilaista ja 16,1 % plaseboa saaneista potilaista keskeytti hoidon

haittatapahtumien takia. Kaikkein yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta. Nämä tapahtumat olivat yleisempiä yli 70-vuotiailla potilailla, diabeetikoilla tai tutkittavilla, jotka saivat muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita, etenkin ACE:n estäjää ja/tai spironolaktonia.

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

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalemia
	Hyvin harvinainen	Hyponatremia
Hermosto	Hyvin harvinainen	Heitehuimaus, päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
	Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, maksan epänormaali toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudosa	Hyvin harvinainen	Angioödeema, ihottuma, urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta erityisen herkillä

		potilailla (ks. kohta 4.4)
--	--	----------------------------

### Laboratoriolöydökset

Hyperkalemia ja munuaisten vajaatoiminta ovat yleisiä potilailla, joilla sydämen vajaatoimintaa hoidetaan Candemoxilla. Seerumin kreatiniini- ja kaliumpitoisuuksien säännöllistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-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 jälkiseuraamuksia.

### Hoito

Oireenmukainen hoito tulisi aloittaa, jos symptomaattista hypotensiota ilmaantuu. Elintoimintoja tulisi seurata. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei riitä, lisätään plasman tilavuutta antamalla infuusiona esim. isotonista keittosuolaliuosta. Sympatomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös käyttää, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät ole riittäviä.

Kandesartaanisileksetiiliä ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Angiotensiini II-reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09CA06.

### Vaikutusmekanismi

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

Kandesartaanisileksetiili on oraaliseen käyttöön tarkoitettu aihiolääke. Se muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruuansulatuskanavassa nopeasti aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi.

Kandesartaani on AT<sub>1</sub>-reseptoriselektiivinen AT II-reseptorin salpaaja, joka sitoutuu lujasti reseptoriin ja irtaantuu siitä hitaasti. Sillä ei ole agonistista vaikutusta.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kandesartaani ei estä angiotensiinikonvertaasia (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin eikä vahvasta bradykiniiniin eikä

substanssi P:n vaikutuksia. Kandesartaanisileksetiiliä ja ACE:n estäjiä vertailevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksetiiliä käyttäneillä oli vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä käyttäneillä. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. Angiotensiini II (AT<sub>1</sub>)-reseptorien salpaaminen lisää annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoja ja vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

### Kliininen teho ja turvallisuus Hypertensio

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

Yhden oraalisen kandesartaanisileksetiiliannoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvässä hoidossa suurin osa verenpainetta laskevasta hoitovasteesta saavutetaan kaikilla annoksilla yleensä neljässä viikossa ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Annoksen nostosta 16 mg:sta 32 mg:aan kerran vuorokaudessa 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 siedettävyyttä verrattiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 268 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta. 32 mg kandesartaanisileksetiiliä kerran vuorokaudessa annettuna alensi verenpainetta minimipitoisuuksien yhteydessä (systolinen/diastolinen) 13,1/10,5 mmHg ja 100 mg losartaania kerran vuorokaudessa annettuna 10,0/8,7 mmHg (ero 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Kun 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 kliiniseen tutkimukseen osallistui 5 156 potilasta, joiden diastolinen verenpaine oli koholla ja tässä tutkimuksessa mustien verenpaine aleni huomattavasti vähemmän kandesartaani-hoidon aikana verrattuna ei-mustien potilaiden verenpaineeseen (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Kandesartaani lisää munuaisten verenkiertoa eikä sillä joko ole vaikutusta glomerulusten suodattumisnopeuteen tai se lisää sitä, ja samalla 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 % luottamusväli: 15-42 %). Tietoa kandesartaanin vaikutuksesta diabeettisen nefropatian etenemiseen ei ole olemassa.

Kandesartaanisileksetiilin 8-16 mg (keskimääräinen annos 12 mg) kerran päivässä vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), johon osallistui 4 937 lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavaa vanhuspotilasta (ikä 70-89 vuotta; 21 %  $\geq$  80 vuotta), joiden verenpainetta seurattiin 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 merkitsevä. Kandesartaania saaneiden ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89, 95 % luottamusväli 0,75:sta 1,06:een,  $p=0,19$ ).

#### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) kaksoisesta*

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II –reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II –reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

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

#### *Pediatriset potilaat*

Kandesartaanin verenpainetta laskevia ominaisuuksia arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, useammassa tutkimuskeskuksessa järjestetyssä, 4 viikkoa kestäneessä annosmääritystutkimuksessa hypertensiota sairastavilla lapsilla, joiden ikä oli 1–<6 vuotta ja 6–<17 vuotta.

Tutkimuksessa satunnaistettiin lapset, joiden ikä oli 1–<6 vuotta (93 potilasta), ja joista 74 %:lla oli munuaissairaus, saamaan suun kautta kandesartaanisileksetiilisuspensiota 0,05, 0,20 tai 0,40 mg/kg kerran päivässä.

Ensisijainen analyysimenetelmä oli systolisen verenpaineen muutosnopeus annoksen funktiona. SBP ja diastolinen verenpaine laskivat 6,0/5,2–12,0/11,1 mmHg lähtötilanteesta kolmella käytetyllä kandesartaanisileksetiiliannoksella. Koska tutkimuksessa ei ollut mukana lumeryhmää, verenpaineeseen kohdistuvan vaikutuksen todellinen suuruus jää epävarmaksi, minkä vuoksi hyödyn ja riskin tasapainoa ei voida arvioida vakuuttavasti tässä ikäryhmässä.

Tutkimuksessa, jossa tutkittavat olivat 6–<17-vuotiaita, satunnaistettiin 240 potilasta saamaan joko lumelääkettä tai pieniä, keskisuuria tai suuria annoksia kandesartaanisileksetiiliä suhteissa 1: 2: 2: 2. Lapsilla, joiden paino oli < 50 kg, kandesartaanisileksetiiliannokset olivat 2, 8 tai 16 mg kerran päivässä. Lapsilla, joiden paino oli > 50 kg, kandesartaanisileksetiiliannokset olivat 4, 16 tai 32 mg kerran päivässä. Yhdistettyinä annoksina kandesartaani alensi istuen mitattua systolista verenpainetta 10,2 mmHg ( $P < 0,0001$ ) ja istuen mitattua diastolista verenpainetta 6,6 mmHg ( $P = 0,0029$ ) lähtötilanteeseen verrattuna. Istuen mitattu systolinen verenpaine laski myös lumeryhmässä 3,7 mmHg ( $p = 0,0074$ ) ja istuen mitattu diastolinen verenpaine 1,80 mmHg ( $p = 0,0992$ ) lähtötilanteesta. Suuresta lumevaikutuksesta huolimatta kaikki erilliset

kandesartaaniannokset (ja kaikki annokset yhdistettyinä) olivat merkitsevästi parempia kuin lumelääke. Alle 50 kg painavilla lapsilla suurin vaste saatiin 8 mg:n annoksella ja yli 50 kg painavilla lapsilla 16 mg:n annoksella. Vaikutus tasaantui kyseisen annoksen jälkeen.

Tutkimukseen osallistuneista 47 % oli mustaihoisia potilaita ja 29 % tyttöjä; keskimääräinen ikä +/- SD oli 12,9 +/- 2,6 vuotta. Lapsilla, joiden ikä oli 6–<17 vuotta, verenpaine laski mustaihoisilla potilailla vähemmän kuin ei-mustaihoisilla.

### Sydämen vajaatoiminta

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

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

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

CHARM-Added-tutkimuksessa kandesartaani vähensi plaseboon verrattuna merkitsevästi kardiovaskulaarikuolleisuuden ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,85 (95 % luottamusväli 0,75-0,96;  $p < 0,011$ ). Tämä vastaa 15 % suhteellista riskin pienenemistä. Kandesartaanipotilaista 37,9 %:lla (95 % luottamusväli: 35,2–40,6) ja plasebopotilaista 42,3 %:lla (95 % luottamusväli: 39,6-45,1) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 4,4 % (95 % luottamusväli: 8,2-0,6). Tutkimuksen aikana oli hoidettava 23 potilasta, jotta vältettiin yhden potilaan kardiovaskulaaritapahtuman aiheuttama kuolema tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttama sairaalahoido. Kandesartaani vähensi merkitsevästi myös mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden

tai kroonisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman ensimmäisen sairaalahoitokerran yhdistettyä lopputapahtumaa; vaarasuhde 0,87 (95 % luottamusväli 0,78-0,98;  $p=0,021$ ). Kandesartaanipotilaista 42,2 % :lla (95 % luottamusväli: 39,5-45,0) ja plasebopotilaista 46,1 % :lla (95 % luottamusväli: 43,4-48,9) esiintyi tämä lopputapahtuma, absoluuttinen ero 3,9 % (95 % luottamusväli: 7,8-0,1). Näiden yhdistettyjen lopputapahtumien kuolleisuus- ja sairastavuuskomponentit myötävaikuttivat kumpikin kandesartaanin suotuisiin vaikutuksiin. Kandesartaanisileksetiilihoito paransi potilaiden NYHA-luokkaa ( $p=0,020$ ).

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Oraalisen annon jälkeen kandesartaanisileksetiili muuttuu aktiiviseksi lääkeaineeksi kandesartaaniksi. Kandesartaanin oraaliuoksen absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 %. Tablettimuodon suhteellinen hyötyosuus verrattuna samanlaiseen oraaliuokseen on noin 34 %, jossa on hyvin vähän vaihtelua. Tabletin absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan siten 14 %. Keskimääräinen kandesartaanin huippupitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3-4 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Terapeuttisella annosvälillä kandesartaanin pitoisuudet seerumissa nousevat lineaarisesti annosta nostettaessa. Kandesartaanin farmakokineetiikassa ei ole havaittu eroja sukupuolten välillä. Ruoka ei vaikuta merkittävästi kandesartaanin seerumin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC-arvoihin). Kandesartaani sitoutuu lähes kokonaan plasman proteiineihin (yli 99 %). Kandesartaanin näennäinen jakautumistilavuus on noin 0,1 litraa/kg.

Ruoka ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja sapon kautta ja vain pieni määrä eliminoituu maksan metaboliassa (CYP2C9). Käytettävissä olevien interaktiotutkimusten mukaan kandesartaani ei vaikuta CYP2C9 eikä CYP3A4 isoentsyymeihin. Yhteisvaikutuksia ei odoteta *in vitro* -tietojen perusteella tapahtuvan *in vivo* niiden lääkkeiden kanssa, joiden metabolia on riippuvainen sytokromi P450 isoentsyymeistä CYP1A2,

CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 9 tuntia. Kertymistä ei tapahdu lääkettä toistuvasti otettaessa.

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

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

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

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

### Pediatriset potilaat

Kandesartaanin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin kahdessa kerta-annoksella tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa hypertensiota sairastavilla lapsilla, joiden ikä oli 1–<6 vuotta ja 6–<17 vuotta.

Tutkimuksessa, jossa tutkittiin 1–<6 vuotta vanhoja lapsia, 10 lasta, joiden paino oli 10–<25 kg, sai oraalisuspensiota kerta-annoksena 0,2 mg/kg.  $C_{max}$ - ja AUC-arvon ja iän tai painon välillä ei ollut korrelaatiota. Puhdistumatietoja ei ole kerätty, minkä vuoksi mahdollista puhdistuman ja painon/iän välistä korrelaatiota tässä populaatiossa ei tunneta.

Tutkimuksessa, jossa tutkittiin 6–<17 vuotta vanhoja lapsia, 22 lasta sai kerta-annoksena 16 mg:n tabletin.  $C_{max}$ - ja AUC-arvon ja iän välillä ei ollut korrelaatiota. Sen sijaan painolla näyttää olevan merkitsevä korrelaatio  $C_{max}$ -arvon ( $p = 0,012$ ) ja AUC-arvon ( $p = 0,011$ ) kanssa. Puhdistumatietoja ei ole kerätty, minkä vuoksi mahdollista puhdistuman ja painon/iän välistä korrelaatiota tässä populaatiossa ei tunneta.

Kun yli 6-vuotiaille lapsille annettiin sama annos kuin aikuisille, altistus vastasi aikuisilla havaittua altistusta.

Kandesartaanisileksetiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla, joiden ikä on <1 vuosi.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kliinisesti käytetyillä annoksilla ei havaittu epänormaalia systeemistä eikä kohde-elimen toksisuutta. Prekliinisissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla suuret annokset kandesartaania vaikuttivat munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulaarinen



laajentuma, tubulaarinen basofilia, kohonneet plasman urea- ja 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 loppuvaiheessa (ks. kohta 4.6).

Verenpaineeltaan normaaleilla vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa kandesartaani alensi ruumiin ja sydämen painoa. Samoin kuin aikuisilla eläimillä, näiden vaikutusten arvellaan johtuvan kandesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Alimmalla 10 mg/kg:n annoksella kandesartaanialtistus oli 12–78 kertaa 1–<6-vuotiailla lapsilla todettu altistus, kun lapsille annettiin kandesartaanisileksetiiliä 0,2 mg/kg, ja 7–54 kertaa 6–<17-vuotiailla lapsilla todettu altistus, kun lapsille annettiin kandesartaanisileksetiiliä 16 mg:n annoksella. Koska näissä tutkimuksissa ei määritetty tasoa, jolla ei havaita vaikutusta, sydämen painoon kohdistuvien vaikutusten turvallisuusmarginaalia ja havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

*In vitro* ja *in vivo* mutageenisuustestien perusteella kandesartaani ei ole mutageeninen tai klastogeeninen kliinistä käyttöä vastaavassa tilanteessa.

Karsinogeenisuudesta ei ole todisteita.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Povidoni K30  
Karrageeni  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti  
Punainen rautaoksidi (E172) (vain 8 mg, 16 mg ja 32 mg tableteissa)  
Titaanidioksidi (E171) (vain 8 mg, 16 mg ja 32 mg tableteissa)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

Kesto aika purkin avaamisen jälkeen:  
HDPE -purkit: 3 kuukautta

Säilytys purkin avaamisen jälkeen:  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

*4 mg, 8mg ja 16 mg tabletit:*

Al/Al läpipainopakkaukset: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablettia

Al/Al yksittäispakatut läpipainopakkaukset: 50 x 1 tablettia

Al/Al läpipainopakkaukset, joissa kuivausainetta: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablettia

Al/Al yksittäispakatut läpipainopakkaukset, joissa kuivausainetta: 50 x 1 tablettia

HDPE -purkit, joissa PP -korkki ja piidioksidigeeliä kuivausaineena: 30, 100, 120, 500 tablettia

*32 mg tabletti:*

Al/Al läpipainopakkaukset: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablettia

Al/Al läpipainopakkaukset, joissa kuivausainetta: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablettia

HDPE -purkit, joissa PP -korkki ja piidioksidigeeliä kuivausaineena: 30, 100, 500 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

4 mg: 23541  
8 mg: 23542  
16 mg: 23543  
32 mg: 23544

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.07.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.04.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.04.2018