

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kairasec 8 mg töflur.
Kairasec 16 mg töflur.
Kairasec 32 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Kairasec 8 mg töflur: Hver tafla inniheldur 8 mg af candesartancilexetili.
Kairasec 16 mg töflur: Hver tafla inniheldur 16 mg af candesartancilexetili.
Kairasec 32 mg töflur: Hver tafla inniheldur 32 mg af candesartancilexetili.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 8 mg tafla inniheldur 54,8 mg af laktósaeinhýdrati.
Hver 16 mg tafla inniheldur 109,6 mg af laktósaeinhýdrati.
Hver 32 mg tafla inniheldur 219,2 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

Kairasec 8 mg eru bleikar, kringlóttar töflur með skábrún og deiliskoru, með 6,5 mm þvermál.

Töflurnar má skipta í jafna skammta.

Kairasec 16 mg eru bleikar, kringlóttar töflur með deiliskoru, með 7,0 mm þvermál. Skoran í töflunni er ekki ætluð til þess að brjóta hana.

Kairasec 32 mg eru bleikar, kringlóttar töflur með deiliskoru, með 9,5 mm þvermál. Skoran í töflunni er ekki ætluð til þess að brjóta hana.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kairasec er ætlað til:

- Meðferðar á háþrýstingi (primary hypertension) hjá fullorðnum.
- Meðferðar á háþrýstingi hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til <18 ára.
- Meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með hjartabilun og skerta slagbilsstarfsemi vinstri slegils (útfallsbrot vinstri slegils $\leq 40\%$) þegar angíótensín-breytiensíms (ACE)-hemlar þolast ekki eða sem viðbótarmeðferð við ACE-hemla hjá sjúklingum með hjartabilun með einkennum, þrátt fyrir kjörmeðferð, þegar saltsteraviðtakablokkar þolast ekki (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar við háþrýstingi

Ráðlagður upphafsskammtur og venjulegur viðhaldsskammtur Kairasec er 8 mg einu sinni á sólarhring. Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru að mestu leyti komin fram innan 4 vikna frá því að meðferð hefst. Hjá sumum sjúklingum má auka skammtinn í 16 mg einu sinni á sólarhring ef ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingnum og að hámarki í 32 mg einu sinni á sólarhring. Aðlaga á meðferð til samræmis við blóðþrýstingssvörun.

Einnig má gefa Kairasec samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sýnt hefur verið fram á að viðbótarmeðferð með hýdróklórtíazíði samhliða mismunandi skömmtum af Kairasec hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta upphafsskammti handa öldruðum sjúklingum.

Sjúklingar með skert blóðrúmmál

Nota má 4 mg upphafsskammt hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá lágþrýsting, svo sem hjá sjúklingum með skert blóðrúmmál (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Upphafsskammturinn er 4 mg handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. sjúklingum í blóðskilun. Breyta á skammtinum í samræmi við svörun. Reynsla hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi ($Cl_{\text{kreatínín}} < 15 \text{ ml/mín.}$) er takmörkuð (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Ráðlagður upphafsskammtur handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi er 4 mg einu sinni á sólarhring. Breyta má skammtinum í samræmi við svörun. Notkun Kairasec er frábending hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og/eða gallteppu (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Sjúklingar af svörtum kynstofni

Blóðþrýstingslækkandi áhrif candesartans eru minni hjá sjúklingum af svörtum kynstofni en öðrum. Þess vegna getur verið þörf á að auka skammt Kairasec oftar og nota önnur lyf samhliða til að ná stjórn á blóðþrýstingnum hjá sjúklingum af svörtum kynstofni heldur en hjá sjúklingum sem ekki eru af svörtum kynstofni (sjá kafla 5.1).

Börn

Börn og unglingar á aldrinum 6 til <18 ára:

Ráðlagður upphafsskammtur er 4 mg einu sinni á sólarhring.

- Fyrir sjúklinga sem eru <50 kg: Hjá sjúklingum þar sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingi, má auka skammtinn í allt að 8 mg einu sinni á sólarhring.
- Fyrir sjúklinga sem eru ≥50 kg: Hjá sjúklingum þar sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingi, má auka skammtinn í 8 mg einu sinni á sólarhring og svo í 16 mg einu sinni á sólarhring en nauðsyn krefur (sjá kafla 5.1).

Skammtar stærri en 32 mg hafa ekki verið rannsakaðir hjá börnum.

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru að mestu leyti komin fram innan 4 vikna frá því að meðferð hefst.

Hjá börnum með hugsanlega skert blóðrúmmál (t.d. sjúklingar sem fá þvagræsilyf, sérstaklega þeir sem eru með skerta nýrnastarfsemi) skal hefja meðferð með Kairasec undir ströngu læknisfræðilegu eftirliti og íhuga að nota lægri upphafsskammt en venjulegan upphafsskammt (sjá kafla 4.4).

Kairasec hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með gauklasíunarhraða minni en 30 ml/mín./1,73 m² (sjá kafla 4.4).

Börn af svörtum kynstofni

Blóðþrýstingslækkandi áhrif candesartans eru minni hjá svörtum sjúklingum en öðrum (sjá kafla 5.1).

Börn yngri en 1 árs til <6 ára

- Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum á aldrinum 1 til <6 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru í kafla 5.1 en ekki er hægt að veita skammtaráðleggingar.
- Kairasec má ekki gefa börnum yngri en 1 árs (sjá kafla 4.3).

Skammtar við hjartabilun

Venjulegur ráðlagður upphafsskammtur Kairasec er 4 mg einu sinni á sólarhring. Skammtaaukning í marksskammtinn 32 mg einu sinni á sólarhring (hámarksskammt), eða stærsta skammt sem þolist, á að fara fram með því að tvöfalda skammtinn með að minnsta kosti 2 vikna millibili (sjá kafla 4.4). Mat á sjúklingum með hjartabilun á að fela í sér reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi, þ.m.t. mælingar á kreatíníni í sermi og kalíum. Nota má Kairasec ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við hjartabilun, þ.m.t. ACE-hemlum, beta-blokkum, þvagræsilyfjum og digitalis eða blöndu þessara lyfja. Kairasec má gefa samhliða ACE-hemli hjá sjúklingum með hjartabilun með einkennum, þrátt fyrir staðlaða kjörmeðferð við hjartabilun, þegar saltsteravíðtakablokkar (aldósterón-blokkar) þolast ekki. Samsetning með ACE-hemli, kalíumsparandi þvagræsilyfi og Kairasec er ekki ráðlögð og skal hún einungis íhuguð eftir nákvæmt mat á hugsanlegum ávinningi og áhættu (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Ekki er nauðsynlegt að breyta upphafsskammti handa öldruðum sjúklingum eða sjúklingum með skert blóðrúmmál, skerta nýrnastarfsemi eða vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Kairasec hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára í meðferð við hjartabilun. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Til inntöku.

Kairasec á að taka inn einu sinni á sólarhring með eða án matar.

Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi candesartans.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir candesartancilexetili eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi og/eða gallteppa.

Börn yngri en 1 árs (sjá kafla 5.3).

Samhliðanotkun Kairasec og lyfja sem innihalda aliskiren er frábending hjá sjúklingum með sykursýki og skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73m}^2$) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliða notkun ACE-hemla, angiotensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiotensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Skert nýrnastarfsemi

Eins og við á um önnur lyf sem hamla renín-angiotensín-aldosteronkerfinu má búast við breytingum á nýrnastarfsemi hjá næmum sjúklingum sem fá meðferð með Kairasec.

Þegar Kairasec er notað handa sjúklingum með háþrýsting og skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum- og kreatíníngildum í sermi. Reynsla hjá sjúklingum með mjög alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi ($Cl_{\text{kreatínín}} < 15 \text{ ml/mín.}$) er takmörkuð. Hjá þessum sjúklingum á að auka skammt Kairasec varlega undir nánu eftirliti með blóðþrýstingi.

Mat sjúklinga með hjartabilun á að fela í sér reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi, sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum 75 ára eða eldri og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Við stækkun skammts af Kairasec er mælt með eftirliti með kreatíníni og kalíumi í sermi. Sjúklingar með kreatínín í sermi $> 265 \text{ mkrómól/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$) tóku ekki þátt í klínískum rannsóknum á hjartabilun.

Börn, þ.m.t. börn með skerta nýrnastarfsemi

Kairasec hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með gauklasíunarhraða minni en $30 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$ (sjá kafla 4.2).

Samhliðameðferð með ACE-hemli við hjartabilun

Hættan á aukaverkunum, einkum blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun), getur aukist þegar Kairasec er notað samhliða ACE-hemli. Einnig er ekki mælt með þriggja lyfja samsetningu ACE-hemils, saltsteraviðtakablokka (aldósterón-blokka) og candesartans. Slík samhliðanotkun skal fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðskilun

Meðan á skilun stendur getur blóðþrýstingur verið sérstaklega viðkvæmur fyrir AT1-viðtakablokkun vegna minnkaðs plasmarúmmáls og virkjunar renin-angiotensín-aldósteronkerfisins. Því á að auka skammta Kairasec varlega undir nánu eftirliti með blóðþrýstingi hjá sjúklingum sem undirgangast blóðskilun.

Nýrnaslagæðarþrengsli

Lyf sem verka á renin-angiotensín-aldósteronkerfið, þ.m.t. angiotensín II viðtakablokkar (AIIRA), geta aukið þvagefni í blóði og kreatínín í sermi hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli báðum megin eða hjá sjúklingum með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli.

Nýrnaígræðsla

Takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir af notkun Kairasec hjá sjúklingum sem hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Lágþrýstingur

Lágþrýstingur getur komið fram við meðferð með Kairasec hjá sjúklingum með hjartabilun. Lágþrýstingur getur einnig komið fram hjá sjúklingum með háþrýsting og skert blóðrúmmál eins og þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfi. Gæta skal varúðar í upphafi meðferðar og leitast við að leiðrétta blóðþurrð.

Hjá börnum með hugsanlega skert blóðrúmmál (t.d. sjúklingar sem fá þvagræsilyf, sérstaklega þeir sem eru með skerta nýrnastarfsemi) skal hefja meðferð með Kairasec undir ströngu læknisfræðilegu eftirliti og íhuga skal að nota lægri upphafsskammt (sjá kafla 4.2).

Svæfing og skurðaðgerðir

Lágþrýstingur getur komið fram meðan á svæfingu og skurðaðgerð stendur hjá sjúklingum sem fá meðferð með angiotensín II blokkum vegna hömlunar á renin-angiotensínkerfinu. Örsjaldan getur lágþrýstingur orðið alvarlegur þannig að ástæða er til notkunar á vökva í bláæð og/eða æðarþrengjandi lyfjum.

Ósæðar- og míturlokuprengsli (hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun [obstructive hypertrophic cardiomyopathy])

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með blóðrennslistruflanir vegna ósæðar- eða míturlokuprengsla eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Frumkomið aldosteronheilkenni

Yfirleitt svara sjúklingar með frumkomið aldosteronheilkenni ekki blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum sem verka með hömlun renin-angiotension-aldosteronkerfisins. Því er ekki mælt með notkun Kairasec hjá þessum sjúklingum.

Blóðkalíumhækkun

Samhliðanotkun Kairasec og kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið kalíumgildi (t.d. heparin, co-trimoxazol, einnig þekkt sem trimetoprim/sulfametoxazol), getur valdið hækkun á kalíum í sermi hjá sjúklingum með háþrýsting. Mæla skal kalíum eftir því sem við á.

Hjá sjúklingum með hjartabilun sem fá meðferð með Kairasec, getur blóðkalíumhækkun komið fram. Mælt er með reglulegu eftirliti með kalíum í sermi. Samsetning með ACE-hemli, kalíumsparandi þvagræsilyfi (t.d. spironolactoni) og Kairasec er ekki ráðlögð og skal einungis íhuga slíkt eftir nákvæmt mat á hugsanlegum ávinningi og áhættu.

Ofsabjúgur í görnum

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið Kairasec (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofsabjúgur í görnum greinist skal hætta notkun Kairasec og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Almennt

Hjá sjúklingum þar sem æðapán (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renin-angiotensín-aldosteronkerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talin nýrnaslagæðarþrengsli), hefur meðferð með öðrum lyfjum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, blóðnituraukningu, þvagrþurrð eða mjög sjaldan bráðri nýrnabilun. Ekki er hægt að útiloka að AIIRA geti hugsanlega valdið svipuðum áhrifum. Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur óhófleg lækkun blóðþrýstings hjá sjúklingum með hjartakvilla af völdum blóðþurrðar (ischemic cardiopathy) eða æðasjúkdóms í heila vegna blóðþurrðar (ischemic cerebrovascular disease) valdið hjartadrepri eða heilaslagi (stroke).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif candesartans geta aukist vegna annarra lyfja með blóðþrýstingslækkandi eiginleika hvort sem þeim er ávísað til blóðþrýstingslækkunar eða við öðrum ábendingum.

Hjálparefni:

Kairasec inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með AIIRA á meðgöngu. Hjá sjúklingum sem hyggja á barneignir skal skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum sem vitað er að má taka á meðgöngu nema talið sé nauðsynlegt að halda áfram meðferð með AIIRA. Þegar þungun hefur verið staðfest skal stöðva meðferð með AIIRA strax og hefja skal aðra meðferð ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Eftir fyrstu tíðablæðingar skal meta möguleikann á þungun með reglulegu millibili. Veita skal viðeigandi upplýsingar og/eða grípa til ráðstafana til að koma í veg fyrir útsetningu á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem hafa verið rannsökuð í klínískum rannsóknum á lyfjahvörfum eru m.a. hýdróklórtiazid, warfarín, digoxín, getnaðarvarnarlyf til inntöku (þ.e. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid, nifedipín og enalapríl. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir við þessi lyf hafa komið fram.

Samhliðanotkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, eða annarra lyfja (t.d. heparín) geta hækkað kalíumgildi í sermi (sjá kafla 4.4). Mæla skal kalíum eftir því sem við á (sjá kafla 4.4). Greint hefur verið frá afturkræftri hækkun á litíumþéttni í sermi og eiturverkunum við samhliðanotkun litíums og ACE-hemla. Svipuð áhrif geta komið fram vegna AIIRA. Notkun candesartans samhliða litíum er ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt er talið að nota þau samhliða er mælt með nánú eftirliti á litíumgildum í sermi.

Við samhliðanotkun AIIRA og bólgueyðandi gigtarlyfja sem ekki eru sterar (t.d. sértækra COX-2 hemlar, asetýlsalícýlsýru (> 3 g/dag) og ósértækra bólgueyðandi gigtarlyfja [NSAIDs]) geta blóðþrýstingslækkandi áhrif dvínað.

Eins og við á um ACE-hemla, getur samhliðanotkun AIIRA og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAIDs) valdið aukinni hættu á versnandi nýrnastarfsemi, þ.m.t. hugsanlega bráðri nýrnabilun og hækkun á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem fyrir eru með lélega nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun samsetningarinnar, sérstaklega handa öldruðum. Sjúklingar eiga að fá ríkulegt af vökva og hafa skal í huga eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samhliðameðferð er hafin og reglulega þaðan í frá.

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Notkun AIIRA er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota AIIRA á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um áhættu á vansköpun eftir útsetningu fyrir ACE-hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki verið afgerandi, þó er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Sama áhætta gæti átt við AIIRA þótt engar staðfestar faraldsfræðilegar upplýsingar liggi fyrir um áhættu hjá AIIRA.

Hjá sjúklingum sem hyggja á barneignir skal skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum sem vitað er að má taka á meðgöngu nema talið sé nauðsynlegt að halda áfram meðferð með AIIRA. Þegar þungun hefur verið staðfest skal stöðva meðferð með AIIRA strax og hefja skal aðra meðferð ef við á.

Vitað er að útsetning fyrir AIIRA á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu getur valdið fósturskaða (skertri nýrnastarfsemi, legvatnsþurrð, vanþroskun höfuðkúpu) og skaða hjá nýburum (nýrnabilun, lágþrýsting, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Mælt er með sönarskoðun á nýrum og höfuðkúpu ef útsetning fyrir AIIRA á sér stað frá og með öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem hafa fengið AIIRA á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Kairasec meðan á brjóstagjöf stendur er notkun Kairasec ekki ráðlögð og æskilegt er að skipt sé yfir á aðra meðferð þar sem þekking á öryggi lyfs er meiri, meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um er að ræða nýbura eða fyrirbura.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif candesartans á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar skal hafa í huga að sundl eða þreyta getur komið fram meðan á meðferð með Kairasec stendur.

4.8 Aukaverkanir

Meðferð háþrýstings

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru aukaverkanir vægar og tímabundnar. Heildartíðni aukaverkana virtist ekki tengjast skammti eða aldri. Tíðnin þegar meðferð var hætt vegna aukaverkana var svipuð fyrir candesartancilexetil (3,1%) og lyfleysu (3,2%).

Í sameinaðri greiningu á niðurstöðum klínískra rannsókna var greint frá eftirtöldum aukaverkunum candesartancilexetils, þar sem tíðni aukaverkana vegna candesartancilexetils var að minnsta kosti 1% hærri en tíðni vegna lyfleysu. Samkvæmt þessari skilgreiningu voru algengustu aukaverkanirnar sundl/svimi, höfuðverkur og öndunarfærasýking.

Taflan fyrir neðan sýnir aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Skilgreining á tíðni í töflum þessa kafla er eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Öndunarfærasýking
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningahrap
Efnaskipti og næring	Koma örsjaldan fyrir	Blóðkalíumhækkun, blóðnatríumlækkun
Taugakerfi	Algengar	Sundl/svimi, höfuðverkur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Koma örsjaldan fyrir	Hósti
Meltingarfæri	Koma örsjaldan fyrir	Ógleði, ofsabjúgur í görnum
	Tíðni ekki þekkt	Niðurgangur
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Hækkun lifrarensíma, óeðlileg lifrarstarfsemi eða lifrabólga
Húð og undirhúð	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisbjúgur (angioedema), útbrot, ofsakláði, kláði
Stoðkerfi og bandvefur	Koma örsjaldan fyrir	Bakverkur, liðverkur, vöðvaþrautir
Nýru og þvægfæri	Koma örsjaldan fyrir	Skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun hjá næmum sjúklingum (sjá kafla 4.4)

Rannsóknaniðurstöður

Almennt séð hefur Kairasec engin klínískt mikilvæg áhrif á venjubundnar rannsóknir. Eins og á við um aðra hemla renin-angiotensin-aldosteronkerfisins, hefur sést minniháttar lækkun á blóðrauðagildum. Yfirleitt þarf ekki að gera neinar reglubundnar rannsóknir hjá sjúklingum sem fá Kairasec. Hins vegar er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum í sermi og kreatíníngildum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Fylgst var með öryggi candesartancilexetils hjá 255 börnum og unglingum, á aldrinum 6 til <18 ára, með háþrýsting, í 4 vikna klínískri rannsókn á verkun og í 1 árs opinni rannsókn (sjá kafla 5.1). Í nær öllum líffæraflokkum var tíðni aukaverkana hjá börnum í tíðniflokkunum algengar/sjaldgæfar. Meðan eðli og alvarleiki aukaverkana var svipað og hjá fullorðnum (sjá töflu fyrir ofan), er tíðni allra aukaverkana hærri hjá börnum og unglingum, sérstaklega hvað varðar:

- Höfuðverkur, sundl, og sýkingar í efri hluta öndunarvegjar eru „mjög algengar“ (þ.e. $\geq 1/10$) hjá börnum og „algengar“ ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hjá fullorðnum.
- Hósti er „mjög algengur“ (þ.e. $\geq 1/10$) hjá börnum og „kemur örsjaldan fyrir“ ($< 1/10.000$) hjá fullorðnum.
- Útbrot eru „algeng“ ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hjá börnum og „koma örsjaldan fyrir“ ($< 1/10.000$) hjá fullorðnum.
- Blóðkalíumhækkun, blóðnatríumlækkun og óeðlileg lifrarstarfsemi eru „sjaldgæfar“ ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) hjá börnum og „koma örsjaldan fyrir“ ($< 1/10.000$) hjá fullorðnum.
- Hjartsláttartruflanir (sinus arrhythmia), nefkoksþólga og hiti eru „algengar“ ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og verkur í munni og koki er „mjög algengur“ (þ.e. $\geq 1/10$) hjá börnum en ekki hefur verið greint frá þessum aukaverkunum hjá fullorðnum. Þetta eru hins vegar tímabundnir og útbreiddir kvillar hjá börnum.

Heildaröryggi candesartancilexetils hjá börnum er ekki marktækt ólíkt öryggi hjá fullorðnum.

Meðferð hjartabilunar

Reynsla af aukaverkunum Kairasec hjá fullorðnum sjúklingum með hjartabilun var í samræmi við lyfhrif lyfsins og heilsufar sjúklinganna. Í klínísku rannsókninni CHARM, þar sem candesartancilexetil í skömmtum allt að 32 mg (n=3.803) var borið saman við lyfleysu (n=3.796) hætti 21,0% af hópnum sem fékk candesartancilexetil og 16,1% af hópnum sem fékk lyfleysu, meðferðinni vegna aukaverkana. Algengustu aukaverkanir sem komu fram voru blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og skert nýrnastarfsemi.

Þessar aukaverkanir voru algengari hjá sjúklingum eldri en 70 ára, sykursjúkum, eða sjúklingum sem fengu aðra samhliðameðferð sem hafði áhrif á renin-angiotensín-aldosteronkerfið, sérstaklega ACE-hemla og/eða spironolacton.

Taflan fyrir neðan sýnir aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningahrap
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðkalíumhækkun
	Koma örsjaldan fyrir	Blóðnatríumlækkun
Taugakerfi	Koma örsjaldan fyrir	Sundl, höfuðverkur
Æðar	Algengar	Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Koma örsjaldan fyrir	Hósti
Meltingarfæri	Koma örsjaldan fyrir	Ógleði, ofsabjúgur í görnum
	Tíðni ekki þekkt	Niðurgangur
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Hækkun lifrarensíma, óeðlileg lifrarstarfsemi eða lifrabólga
Húð og undirhúð	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisbjúgur (angioedema), útbrot, ofsakláði, kláði
Stoðkerfi og bandvefur	Koma örsjaldan fyrir	Bakverkur, liðverkur, vöðvaþrautir
Nýru og þvaggfæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun hjá næmum sjúklingum (sjá kafla 4.4)

Rannsóknaniðurstöður:

Hækkun kalíums og skert nýrnastarfsemi er algengt hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Kairasec við hjartabilun. Mælt er með reglulegu eftirliti með kreatíníni og kalíumi í sermi (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins má gera ráð fyrir að helstu einkenni ofskömmtnunar séu lágþrýstingur með einkennum og sundl. Í stökum tilkynningum um ofskömmtnun (allt að 672 mg af candesartancilexetil) náðu fullorðnir sjúklingar sér án eftirmála.

Meðferð

Ef lágþrýstingur með einkennum kemur fram skal hefja meðferð í samræmi við einkenni og fylgjast með lífsmörkum. Koma á sjúklingi í útafliggjandi stöðu með fætur í upphækkaðri stöðu. Ef það nægir ekki, skal auka plasmarúmmál með innrennslislyfi, t.d. jafnþrýstinni saltvatnslausn. Nota má adrenvirk lyf ef ofangreindar aðgerðir reynast ófullnægjandi. Ekki er að hægt að fjarlægja candesartan með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiotensin II blokkar (candesartan), ATC-flokkur: C09CA06.

Verkunarháttur

Angiotensin II er aðal æðavirka hormónið í renin-angiotensin-aldosteronkerfinu og á þátt í sjúkdómsmeinafræði háþrýstings, hjartabilunar og annarra hjarta- og æðasjúkdóma. Það gegnir einnig hlutverki í meingerð vefjaauka (hypertrophy) og skemmd marklíffæris (end organ). Helstu lífeðlisfræðileg áhrif angiotensin II, eins og æðasamdráttur, aldosteronörvun, stjórn blóðsalta- og vökvafjafnvægis og örvun frumuvaxtar, verða um viðtaka af tegund I (AT₁).

Lyfhrif

Candesartancilexetil er forlyf ætlað til inntöku. Það umbreytist hratt í virka efnið, candesartan, vegna estervatnsrofs meðan á frásogi úr meltingarvegi stendur. Candesartan er AIIA, sértækur fyrir AT₁ viðtaka, með sterka bindingu við og hæga losun frá viðtakanum. Það hefur enga virkni sem örvi.

Candesartan hemur ekki ACE, sem umbreytir angiotensin I í angiotensin II og brýtur niður bradykinin. Hvorki koma fram áhrif á ACE né mögnun bradykinina né „Substance P“. Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem candesartan var borið saman við ACE-hemla, var tíðni hósta lægri hjá sjúklingum sem fengu candesartancilexetil. Candesartan binst hvorki við né blokkar aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem vitað er að eru mikilvæg í stjórnun á hjarta- og æðakerfi. Blokkun angiotensin II (AT₁) viðtaka leiðir til skammtaháðrar aukningar á reningildum í plasma, aukningar á gildum angiotensins I og angiotensins II og minnkunar á þéttni aldosterons í plasma.

Verkun og öryggi

Háþrýstingur

Við háþrýsting veldur candesartan skammtaháðri, langvarandi lækkun á slagæðablóðþrýstingi. Blóðþrýstingslækkandi verkun er vegna minnkunar á útlægu æðaviðnámi, án þess að hjartsláttartíðnin

aukist samsvarandi (reflex increase). Ekkert bendir til alvarlegs eða óeðlilega mikils lághrýstings eftir fyrsta skammt eða versunar þegar meðferð er hætt.

Eftir gjöf staks skammts af candesartancilexetili hefst blóðþrýstingslækkandi verkun venjulega innan 2 klst. Við áframhaldandi meðferð næst venjulega hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun, fyrir hvaða skammta sem er, innan fjögurra vikna og helst hún við langtíma meðferð. Samkvæmt safngreiningu voru viðbótaráhrif vegna aukningar skammts úr 16 mg í 32 mg einu sinni daglega að meðaltali lítil. Að teknu tilliti til breytileika milli einstaklinga má búast við meiri en meðaltals áhrifum hjá sumum sjúklingum.

Candesartancilexetil einu sinni á sólarhring veitir áhrifaríka og jafna blóðþrýstingslækkun í 24 klst. og er lítill munur á hámarks- og lágmarksverkun yfir skammtabilið. Blóðþrýstingslækkandi áhrif og þol candesartans og losartans voru borin saman í tveimur tvíblindum rannsóknum með slembivali á alls 1.268 sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan háþrýsting. Lágmarks blóðþrýstingslækkunin (trough blood pressure reduction) (slagbils-/þanbils-) var 13,1/10,5 mmHg með candesartancilexetili 32 mg einu sinni á sólarhring og 10,0/8,7 mmHg með losartankalíum 100 mg einu sinni á sólarhring (munur á blóðþrýstingslækkun 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Þegar candesartancilexetil er notað ásamt hýdróklórtiazídi eru blóðþrýstingslækkandi áhrifin samleggjandi. Enn frekari blóðþrýstingslækkandi áhrif koma einnig fram þegar candesartancilexetil er notað samhliða amlodipíni eða felodipíni.

Lyf sem blokkar renin-angiotensín-aldosteronkerfið hafa vægari áhrif hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (venjulega þýði með lág reninildi) heldur en hjá sjúklingum sem ekki eru af svörtum kynstofni. Þetta á einnig við um candesartan. Í opinni klínískri rannsókn hjá 5.156 sjúklingum með þanbilsháþrýsting, var blóðþrýstingslækkunin meðan á candesartan meðferð stóð marktækt minni hjá sjúklingum af svörtum kynstofni en sjúklingum sem ekki eru af svörtum kynstofni (14,4/10,3 mmHg á móti 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartan eykur blóðflæði um nýru og hefur ýmist engin áhrif á eða eykur gauklasíunarhraða en viðnám nýrnaæða og síunarhlutfall minnkar. Í klínískri rannsókn sem stóð í 3 mánuði hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af tegund 2 ásamt öralbumíníu dró blóðþrýstingslækkandi meðferð með candesartancilexetili úr útskilnaði albumíns í þvag (albumín/kreatínín hlutfall, meðaltal 30%, 95% öryggismörk 15-42%). Sem stendur liggja engar upplýsingar fyrir um áhrif candesartans á framgang taugakvilla af völdum sykursýki.

Áhrif candesartancilexetils 8-16 mg (12 mg skammtur að meðaltali) einu sinni á sólarhring á sjúkdómsástand og dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma voru metin í slembaðri, klínískri rannsókn hjá 4.937 öldruðum sjúklingum (á aldrinum 70-89 ára; 21% 80 ára og eldri) með vægan til í meðallagi alvarlegan háþrýsting sem fylgt var eftir í að meðaltali 3,7 ár (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Sjúklingarnir fengu candesartancilexetil eða lyfleysu ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi meðferðum sem bætt var við eftir þörfum. Hjá candesartan hópnum lækkaði blóðþrýstingurinn úr 166/90 í 145/80 mmHg og úr 167/90 í 149/82 mmHg hjá samanburðarhópnum. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á helstu endapunktunum, alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma, heilaslagi sem leiddi ekki til dauða og hjartadrepis sem leiddi ekki til dauða). Fram komu 26,7 atvik á hver 1.000 sjúklingaár í candesartanhópnum á móti 30 atvikum á hver 1.000 sjúklingaár hjá samanburðarhópnum (hlutfallsleg áhætta 0,89, 95% CI 0,75 til 1,06, $p = 0,19$).

Almennt

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilaslag var algengara hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Börn – háþrýstingur

Blóðþrýstingslækkandi áhrif candesartans voru metin hjá börnum með háþrýsting á aldrinum 1 til <6 ára og 6 til <17 ára í tveimur slembuðum, tvíblindum fjölsetra rannsóknum á skammtabilum sem stóðu yfir í 4 vikur.

Hjá börnum á aldrinum 1 til <6 ára, var 93 sjúklingum, þar sem 74% voru með nýrnasjúkdóm, slembiraðað og fengu annaðhvort 0,05, 0,20 eða 0,40 mg/kg skammt af candesartancilexetili dreifu til inntöku einu sinni á sólarhring. Aðal greiningaraðferðin var hallatala breytingar á slagbilsþrýstingi (SBP) sem fall af skammti.

SBP og þanbilsþrýstingur (DBP) minnkuðu um 6,0/5,2 til 12,0/11,1 mmHg frá grunnildum yfir alla þrjá skammtana af candesartancilexetili. En þar sem það var enginn lyfleysuhópur er nákvæmt umfang blóðþrýstingsáhrifa óljóst sem gerir endanlegt mat á hlutfalli ávinnings og áhættu erfitt hjá þessum aldurshópi.

Hjá börnum á aldrinum 6 til <17 ára, var 240 sjúklingum slembiraðað og fengu annaðhvort lyfleysu eða lítinn, meðalstóran eða stóran skammt af candesartancilexetil í hlutfallinu 1:2:2:2. Hjá börnum sem voru < 50 kg voru skammtar af candesartancilexetili 2, 8 eða 16 mg einu sinni á sólarhring. Hjá börnum sem voru > 50 kg voru skammtar af candesartancilexetili 4, 16 eða 32 mg einu sinni á sólarhring.

Candesartan í söfnuðum skömmtum minnkaði slagbilsþrýsting í sitjandi stöðu um 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) og þanbilsþrýsting í sitjandi stöðu um 6,6 mmHg ($P = 0,0029$), frá grunnildum. Í lyfleysuhópnum var einnig lækkun um 3,7 mmHg ($P = 0,0074$) í slagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu og þanbilsþrýstingur í sitjandi stöðu lækkaði um 1,80 mmHg ($P = 0,0992$) frá grunnildum. Þrátt fyrir mikil áhrif lyfleysu sýndu allir skammtar af candesartani (og allir skammtar þegar þeim var safnað saman) marktæka yfirburði samanborið við lyfleysu. Hámarkssvörun hvað varðar lækkun á blóðþrýstingi hjá börnum undir og yfir 50 kg náðist við 8 mg og 16 mg skammta, talið í sömu röð, og áhrifin jukust ekki eftir 16 mg.

Af þeim sem tóku þátt í rannsókninni voru 47% af svörtum kynþætti og 29% stúlkur; meðalaldur $\pm$ SD var 12,9 $\pm$ 2,6 ár. Hjá börnum á aldrinum 6 til < 17 ára var tilhneiging til minni áhrifa á blóðþrýsting hjá sjúklingum af svörtum kynstofni samanborið við aðra.

Hjartabilun

Meðferð með candesartancilexetili dregur úr dauðsföllum, innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar og bætir einkenni hjá sjúklingum með skerta slagbilsstarfsemi vinstri slegils, eins og sýnt hefur verið fram á í klínísku rannsókninni CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme).

Þessi tvíblinda, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með langvinna hjartabilun) af NYHA flokki II til IV samanstóð af þremur aðskildum rannsóknum: CHARM-Alternative (n=2.028) hjá sjúklingum með LVEF ≤ 40% sem ekki fengu meðferð með ACE-hemli vegna óþols (aðallega hósta, 72%), CHARM-Added (n=2.548) hjá sjúklingum með LVEF ≤ 40% sem fengu meðferð með ACE-hemli og CHARM-Preserved (n=3.023) hjá sjúklingum með LVEF > 40%. Sjúklingum á ákjósanlegri meðferð við langvinnri hjartabilun í upphafi rannsóknar var með slembivali gefið annað hvort lyfleysa eða candesartancilexetil (skammtar auknir smám saman frá 4 mg eða 8 mg einu sinni á sólarhring í 32 mg einu sinni á sólarhring eða að stærsta skammti sem þoldist, meðalskammtur 24 mg) og þeim síðan fylgt eftir í að miðgildi 37,7 mánuði. Eftir 6 mánaða meðferð tóku 63% sjúklinganna, sem enn fengu candesartancilexetil (89%), markskammtinn 32 mg.

Í CHARM-Alternative var samsetti endapunkturinn, þ.e. annaðhvort dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða fyrsta sjúkrahúsinnlögn vegna langvinnrar hjartabilunar, umtalsvert lægri fyrir candesartan í samanburði við lyfleysu, áhættuhlutfall (HR) 0,77 (95%CI: 0,67 til 0,89, p<0,001). Þetta samsvarar að hlutfallsleg áhætta minnki um 23%. Hjá 33,0% sjúklinga (95%CI: 30,1 til 36,0) sem fengu candesartan og 40,0% sjúklinga (95%CI: 37,0 til 43,1) sem fengu lyfleysu kom þessi endapunktur fram, algildur munur 7,0% (95%CI: 11,2 til 2,8). Fjórtán sjúklingar þurftu meðferð þann tíma sem rannsóknin stóð til að koma í veg fyrir að einn sjúklingur myndi deyja af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða þarfnast sjúkrahúsinnlagnar til meðferðar á hjartabilun. Samsettur endapunktur vegna dauðsfalla af öllum ástæðum eða fyrstu sjúkrahúsinnlagnar vegna CHF var einnig umtalsvert lægri fyrir candesartan, áhættuhlutfall 0,80 (95%CI: 0,70 til 0,92, p=0,001). Hjá 36,6% sjúklinga (95%CI: 33,7 til 39,7) sem fengu candesartan og 42,7% sjúklinga (95%CI: 39,6 til 45,8) sem fengu lyfleysu kom þessi endapunktur fram, algildur munur 6,0% (95%CI: 10,3 til 1,8). Báðir hlutar þessa samsettu endapunkta, þ.e. dauðsfall og sjúkdómsástand (sjúkrahúsinnlögn vegna langvinnrar hjartabilunar), áttu þátt í hagstæðum áhrifum candesartans. Meðferð með candesartancilexetili skilaði bættri NYHA flokkun (p=0,008).

Í CHARM-Added var samsetti endapunkturinn, þ.e. annaðhvort dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða fyrsta sjúkrahúsinnlögn vegna langvinnrar hjartabilunar, umtalsvert lægri fyrir candesartan í samanburði við lyfleysu, áhættuhlutfall 0,85 (95%CI: 0,75 til 0,96, p=0,011). Þetta samsvarar að hlutfallsleg áhætta minnki um 15%. Hjá 37,9% sjúklinga (95%CI: 35,2 til 40,6) sem fengu candesartan og 42,3% sjúklinga (95%CI: 39,6 til 45,1) sem fengu lyfleysu kom þessi endapunktur fram, algildur munur 4,4% (95%CI: 8,2 til 0,6). Tuttugu og þrír sjúklingar þurftu meðferð þann tíma sem rannsóknin stóð til að koma í veg fyrir að einn sjúklingur myndi deyja af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða þarfnast sjúkrahúsinnlagnar til meðferðar á hjartabilun.

Samsettur endapunktur vegna dauðsfalla af öllum ástæðum eða fyrstu sjúkrahúsinnlagnar vegna langvinnrar hjartabilunar var einnig umtalsvert lægri fyrir candesartan, áhættuhlutfall 0,87 (95%CI: 0,78 til 0,98, p=0,021). Hjá 42,2% sjúklinga (95%CI: 39,5 til 45,0) sem fengu candesartan og 46,1% sjúklinga (95%CI: 43,4 til 48,9) sem fengu lyfleysu kom þessi endapunktur fram, algildur munur 3,9% (95%CI: 7,8 til 0,1). Báðir hlutar þessa samsettu endapunkta, þ.e. dauðsfall og sjúkdómsástand (sjúkrahúsinnlögn vegna langvinnrar hjartabilunar), áttu þátt í hagstæðum áhrifum candesartans. Meðferð með candesartancilexetili skilaði bættri NYHA flokkun (p=0,020).

Í CHARM-Preserved náðist enginn marktækur munur á samsettum endapunkti, þ.e. dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða fyrstu sjúkrahúsinnlagnar vegna langvinnrar hjartabilunar, áhættuhlutfall 0,89 (95% CI: 0,77 til 1,03, p=0,118).

Ekki kom í ljós tölfærðilega marktækur munur þegar dauðsföll af öllum orsökum voru metin sitt í hvoru lagi í þessum þremur CHARM rannsóknum. Hins vegar voru dauðsföll af öllum orsökum einnig metin í sameinuðum sjúklingahópum, CHARM-Alternative og CHARM-Added, áhættuhlutfall 0,88 (95%CI: 0,79 yil 0,98, p=0,018) og allra þriggja rannsóknanna, áhættuhlutfall 0,91 (95%CI: 0,83 til 1,00, p=0,055).

Gagnleg áhrif candesartan á dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og sjúkrahúsinnlagnir vegna langvinnrar hjartabilunar voru mótsagnalaust óháð aldri, kyni og annarri samhliða lyfjameðferð.

Candesartan var einnig áhrifaríkt hjá sjúklingum sem notuðu bæði beta-blokka og ACE-hemla á sama tíma, og árangur náðist hvort sem sjúklingarnir fengu ACE-hemla í markskammtinum samkvæmt meðferðarleiðbeiningum eða ekki.

Hjá sjúklingum með langvinna hjartabilun og skerta slagbilsstarfsemi vinstri slegils (útfallsbrot vinstri slegils, $LVEF \leq 40\%$), dró candesartan úr almennu æðaviðnámi og fleygþrýstingi í lungnaháræðum (pulmonary capillary wedge pressure), jók virkni renins í plasma, jók angiotensín II þéttni og dró úr aldosterongildum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög og dreifing

Eftir inntöku umbreytist candesartancilexetil í virka efnið candesartan. Nýting candesartans er u.þ.b. 40% eftir inntöku á candesartancilexetili í lausn. Aðgengi lyfsins úr töflum samanborið við aðgengi lyfsins úr þessari lausn er um 34% með mjög litlum frávikum. Því má gera ráð fyrir að aðgengi (estimated absolute bioavailability) taflanna sé um 14%. Meðalhámarksþéttni í sermi (C_{max}) næst 3-4 klst. eftir inntöku töflu. Þéttni candesartans í sermi eykst línulega með hækkandi skammti á ráðlögðu skammtabili. Ekki hefur greinst neinn munur á lyfjahvörfum candesartan eftir kyni. Flatarmál undir sermisþéttni-tíma ferli (AUC) fyrir candesartan breytist ekki marktækt vegna fæðu.

Candesartan er í miklum mæli bundið plasmapróteinum (meira en 99%). Dreifingarrúmmál candesartans er 0,1 l/kg.

Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi candesartans.

Umbrot og brotthvarf

Brotthvarf candesartans verður einkum á óbreyttu formi í þvagi og galli og einungis að litlum hluta vegna umbrota í lifur (CYP2C9). Fyrirliggjandi gögn úr rannsóknum á milliverkunum gefa til kynna engin áhrif á CYP2C9 og CYP3A4. Samkvæmt *in vitro* gögnum er ekki að vænta milliverkana *in vivo* við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 ísóensímanna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4. Lokahelmingunartími candesartans er um 9 klst. Engin uppsöfnun á sér stað við endurtekna skammta.

Heildar plasmaúthreinsun candesartans er um 0,37 ml/mín./kg, með nýrnaúthreinsun um 0,19 ml/mín./kg. Brotthvarf candesartans um nýru verður bæði með gauklasíun og virkri seytingu í nýrnapiplur. Eftir inntöku á ^{14}C -merktu candesartancilexetili skiljast um 26% af skammtinum í þvag sem candesartan og 7% sem óvirkt umbrotsefni en um 56% af skammtinum finnst í hægðum sem candesartan og 10% sem óvirka umbrotsefnið.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Hjá öldruðum (eldri en 65 ára) eykst C_{max} um 50% og AUC um 80% fyrir candesartan miðað við unga einstaklinga. Engu að síður er blóðþrýstingssvörun og tíðni aukaverkana svipuð eftir gefinn skammt af Kairasec hjá ungum og öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi jókst C_{max} um 50% og AUC um 70% fyrir candesartan í kjölfar endurtekinna skammta en t 1/2 breyttist ekki, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Samsvarandi breytingar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi voru um 50% hækkun á C_{max} og 110% stækkun á AUC. Lokahelmingunartími candesartans var um það bil tvöfalt lengri hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. AUC fyrir candesartan hjá sjúklingum í blóðskilun voru svipuð og hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Í tveimur rannsóknum, báðum með sjúklinga með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi sást um það bil 20% stækkun á AUC fyrir candesartan í annarri rannsókninni og 80% í hinni (sjá kafla 4.2). Engin reynsla er hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

Börn

Lyfjahvörf candesartans voru metin hjá börnum með háþrýsting á aldrinum 1 til < 6 ára og 6 til < 17 ára í tveimur rannsóknum á lyfjahvörfum eftir stakan skammt.

Hjá börnum á aldrinum 1 til < 6 ára fengu 10 börn sem vógu 10 til <25 kg stakan 0,2 mg/kg skammt á formi dreifu til inntöku. Engin fylgni var milli C_{max} og AUC og aldurs eða þyngdar. Ekki hefur verið safnað upplýsingum varðandi úthreinsun; því er hugsanleg fylgni milli úthreinsunar og þyngdar/aldurs hjá þessu þýði ekki þekkt.

Hjá börnum á aldrinum 6 til <17 ára fengu 22 börn stakan skammt af 16 mg töflu. Engin fylgni var milli C_{max} og AUC og aldurs. Hins vegar virðist vera marktæk fylgni milli þyngdar og C_{max} ($p=0,012$) og AUC ($p=0,011$). Ekki hefur verið safnað upplýsingum varðandi úthreinsun, því er hugsanleg fylgni milli úthreinsunar og þyngdar/aldurs hjá þessu þýði ekki þekkt.

Útsetning hjá börnum >6 ára var svipuð og hjá fullorðnum eftir sama skammt.

Lyfjahlvörð candesartancilexetils hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum <1 árs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar vísbendingar um óeðlilegar almennar eiturverkanir eða eiturverkanir á markklíffæri hafa komið fram við ráðlagða skammta. Í forklínískum rannsóknum á öryggi hafði candesartan áhrif á nýru og mæligildi rauðra blóðkorna við stóra skammta hjá músum, rottum, hundum og apaköttum. Candesartan olli lækun á mæligildum rauðra blóðkorna (rauðkorn, blóðrauði, blóðkornahlutfall). Áhrif á nýrun (eins og millivefsnýrabólga, pípluþan, píplulútsækni (basophilic tubules); aukin plasmabéttni þvagefnis og kreatíníns) jukust vegna candesartans sem gæti stafað af lágbíðingaráhrifum sem leiða til breytinga á gegnflæði nýra. Að auki jók candesartan vefjaauka/ofvöxt juxtaglomerular frumna. Lítið er svo á að þessar breytingar séu vegna lyfjafræðilegra áhrifa candesartans. Vefjauki/ofvöxtur juxtaglomerular frumna í nýrum virðist ekki hafa klínísku þýðingu við ráðlagða skammta hjá mönnum.

Í forklínískum rannsóknum hjá nýfæddum og ungum rottum með eðlilegan blóðþrýsting olli candesartan lækkaðri líkamspýngd og þyngd hjarta. Eins og hjá fullorðnum dýrum er talið að þessar breytingar séu vegna lyfjafræðilegra áhrifa candesartans. Við lægsta skammtinn, 10 mg/kg, var útsetning fyrir candesartani 12 til 78 sinnum hærri en hjá börnum á aldrinum 1 til <6 ára sem fengu candesartancilexetil í 0,2 mg/kg skömmtum, og 7 til 54 sinnum hærri en hjá börnum á aldrinum 6 til <17 ára sem fengu candesartancilexetil í 16 mg skömmtum. Vegna þess að lægstu mörk um merkjanleg áhrif voru ekki fundin í þessum rannsóknum, er öryggisbil hvað varðar áhrif á þyngd hjarta og klínískt gildi niðurstöðunnar ekki þekkt.

Eiturverkanir á fóstur hafa komið í ljós seint á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Niðurstöður *in vitro* og *in vivo* prófunum á stökkbreytandi áhrifum gefa til kynna að candesartan hafi hvorki stökkbreytandi né sundrandi virkni við aðstæður sem til staðar eru við klínísku notkun.

Engar vísbendingar hafa komið fram um krabbameinsvaldandi áhrif.

Renín-angiotensín-aldósterón kerfið hefur mikilvægu hlutverki að gegna í þroska nýrna *in utero*. Sýnt hefur verið fram á að blokkun á renín-angiotensín-aldósterón kerfið leiðir til óeðlilegs nýrnaþroska í mjög ungum músum.

Gjöf lyfja sem verka beint á renín-angiotensín-aldósterón kerfið getur haft áhrif á eðlilegan nýrnaþroska. Því skal ekki gefa börnum yngri en 1 árs Kairasec (sjá kafla 4.3).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýdroxýprópýlsellulósa (E463)
Laktósaeinhýdrat
Maíssterkja
Díetýlenglýkólmónóetýleter (Transcutol)
Magnesíumsterat
Járnoxíð, rautt (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Kairasec 8 mg, 16 mg og 32 mg töflur eru markaðssettar í: Gegnsæjum ál/PVC-þynnupakkningum með 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1 (stakskammtapakkingar), 56, 98, 98x1 (stakskammtapakkingar), 100, 105 og 300 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 HÖLLVIKEN
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/16/066/01-03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júlí 2016.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. febrúar 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

22. janúar 2025.